

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Rieke

**MRT-basierte Quantifizierung von Fettkompartimenten und
Fettkonzentrationen in Leber, Pankreas
und Muskeln mittels modifizierter Dixon-Sequenz**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Charlotte Elisabeth Lütke-Daldrup

aus
Ratingen

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Tobias Saam
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Doris Stöckl Prof. Dr. Karl-Hans Englmeier
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Holger Hetterich Dr. med. Nora Sommer
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	27.07.2017

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	BEDEUTUNG DER FETTQUANTIFIZIERUNG/KLINISCHER HINTERGRUND	1
1.2	GANZKÖRPERFETTQUANTIFIZIERUNG	2
1.2.1	ANTHROPOMETRISCHE METHODEN	2
1.2.2	FETTQUANTIFIZIERUNG IM CT	2
1.2.3	FETTQUANTIFIZIERUNG IM MRT	2
1.2.4	DIE (M)DIXON-SEQUENZ	4
1.3	FETTQUANTIFIZIERUNG IN LEBER, PANKREAS UND MUSKELN	6
1.4	ZIEL DIESER ARBEIT	8
2	<u>MATERIAL & METHODEN</u>	9
2.1	MRT GERÄTE UND SPULEN	9
2.2	GANZKÖRPERFETTQUANTIFIZIERUNG	9
2.2.1	VERGLEICHSSTUDIE	9
2.2.1.1	Probandenkollektiv	9
2.2.1.2	MRT-Untersuchung	10
2.2.1.3	MRT-Daten-Auswertung	11
2.2.1.4	Statistische Datenanalyse	12
2.3	FETTQUANTIFIZIERUNG IN ORGANEN	14
2.3.1	PHANTOMSTUDIE	14
2.3.1.1	Phantome	14
2.3.1.2	MRT-Untersuchung	15
2.3.1.3	MRT-Daten-Auswertung	15
2.3.1.4	Statistische Datenanalyse	16
2.3.2	PPS-DIAB STUDIE	16
2.3.2.1	Probandenkollektiv	16
2.3.2.2	MRT-Untersuchung	17
2.3.2.3	MRT-Daten-Auswertung	18
2.3.2.4	Statistische Datenanalyse	19
3	<u>ERGEBNISSE</u>	20
3.1	GANZKÖRPERFETTQUANTIFIZIERUNG	20
3.1.1	VERGLEICHSSTUDIE	20
3.1.1.1	Vergleich zwischen T1w- und mDixon-Sequenz	20
3.1.1.2	Intrascanner-Reproduzierbarkeit	22
3.1.1.3	Vergleich der Bildqualität	23
3.1.1.4	Vergleich der Akquisitionszeiten	24
3.2	FETTQUANTIFIZIERUNG IN ORGANEN	25
3.2.1	PHANTOMSTUDIE	25
3.2.1.1	Vergleich ¹ H-MRS und mDixon-Sequenz	25
3.2.1.2	Intrascanner-Reproduzierbarkeit	27
3.2.2	PPS-DIAB STUDIE	29
3.2.2.1	Vergleich der Leberfettbestimmung mittels mDixon und ¹ H-MRS	29
3.2.2.2	Vergleich der Pankreasfettbestimmung mittels mDixon und ¹ H-MRS	33
3.2.2.3	Vergleich der Muskelfettbestimmung mittels mDixon und ¹ H-MRS	35
4	<u>DISKUSSION</u>	43
4.1	GANZKÖRPERFETTQUANTIFIZIERUNG	43
4.2	FETTQUANTIFIZIERUNG IN LEBER, PANKREAS UND MUSKELN	46
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	52

<u>6</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>54</u>
<u>7</u>	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>65</u>
<u>8</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>67</u>
<u>9</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>68</u>
<u>10</u>	<u>DIAGRAMMVERZEICHNIS</u>	<u>69</u>
<u>11</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>70</u>
<u>12</u>	<u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u>	<u>71</u>

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Fettquantifizierung/klinischer Hintergrund

Aufgrund der weiterhin steigenden Adipositas-Prävalenz (definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) über 30 kg/m²) steigt auch die Prävalenz möglicher Folgeerkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus Typ 2, Gestationsdiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen [1, 2]. Die volkswirtschaftlichen und gesellschaftlichen Folgen von Adipositas und ihren Folgeerkrankungen sind enorm und werden auch in Zukunft das Gesundheitssystem stark beeinflussen [1].

Eine Reihe unterschiedlicher Studien hat gezeigt, dass nicht nur die absolute Menge an Fettgewebe, sondern auch die Verteilung im Körper für viele Krankheiten relevant ist. Je nach Gewebe kann dies noch weiter differenziert werden, z.B. in intermuskuläres, intra- und extramyozelluläres Fett in Muskeln. Während Fettkompartimente wie subkutanes oder viszerales Fett meist als Volumen, Gewicht oder prozentualer Anteil am Gesamtkörpervolumen/-gewicht angegeben werden, wird ektopes Fett (d.h. Triglyzeride, die sich in nicht-adipösem Gewebe ablagern, in dem normalerweise keine oder nur geringe Mengen an Fett vorkommen [3]) meist als Prozentsatz des untersuchten Gewebes dargestellt [1]. Besonders die Menge an intraabdominellem, intermuskulärem und hepatischem Fett zeigt eine starke Korrelation mit Diabetes mellitus Typ 2, auch nach Adjustierung für den BMI [4-8]. Sowohl das intrahepatische Fett als auch das intramyozelluläre Fett korreliert mit der Insulinresistenz [9-17]. Die Rolle des pankreatischen Fetts ist weniger klar, manche Studien fanden eine Korrelation zwischen Insulinresistenz und Fettanteil [18-20], andere nicht [21].

Vor diesem Hintergrund ist die Weiterentwicklung und Optimierung adäquater Methoden der Fettquantifizierung, die nicht nur den prozentualen Anteil am Gesamtgewicht oder -volumen, sondern auch die Verteilung im Körper sowie den prozentualen Anteil in bestimmten Geweben angeben, von großer Bedeutung.

1.2 Ganzkörperfettquantifizierung

1.2.1 Anthropometrische Methoden

Zu den anthropometrischen Methoden gehören u.a. der BMI, die Messung der Hautfaldendicke mittels Caliper, das Taille-Hüft-Verhältnis und die Bioelektrische Impedanzanalyse [22]. Diese Methoden haben den Vorteil, dass sie schnell und einfach durchführbar sind und wenig Kosten verursachen. Sie bieten jedoch gegenüber den bildgebenden Methoden weniger Informationsgehalt über die Fettverteilung im Körper.

1.2.2 Fettquantifizierung im CT

Heymsfield et al. waren eine der ersten, die die Computertomographie (CT) zur Quantifizierung von Fettgewebe und Muskeln auf einer Schicht des Arms nutzten [23]. Ein paar Jahre später untersuchten Borkan et al. die Fettverteilung im Abdomen auf jeweils sieben Schichten bei acht Patienten und fanden heraus, dass die Schicht auf Höhe des Umbilicus der beste Indikator für die Fettverteilung im ganzen Abdomen ist [24]. DeNino et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Alter, Fettverteilung auf Höhe des 4. und 5. Lendenwirbelkörpers und Insulinsensitivität mittels CT [9]. Auch wenn diese und viele weitere Autoren über gute Ergebnisse mit CT-gestützter Fettquantifizierung berichtet haben, hat diese Methode eine Reihe von Nachteilen: Neben der Strahlenbelastung berichten manche Autoren auch über eine geringe Sensitivität bei der Quantifizierung kleiner Fettmengen sowie Geräte- und Herstellerabhängigkeit der gemessenen Werte [25-27].

1.2.3 Fettquantifizierung im MRT

Die fehlende Strahlenbelastung, der gute Weichteilkontrast und die hohe Reproduzierbarkeit machen die Magnetresonanztomographie (MRT), im Gegensatz zur CT, besonders geeignet für die Fettquantifizierung zu Studienzwecken, besonders für Untersuchungen bei Kindern und für longitudinale Studien, z.B. für den Verlauf der Fettumverteilung bei Lipodystrophie [28].

Der gute Weichteilkontrast der MRT beruht darauf, dass Protonen, je nachdem an welches Molekül und an welchen Molekülort sie gebunden sind, sowohl gering unterschiedliche Resonanzfrequenzen als auch unterschiedliche T1 (longitudinale)- und T2 (transversale)-

Relaxationszeiten haben [29, 30]. So haben Protonen in Wasser eine andere Resonanzfrequenz als Protonen in Triglyzeriden [31]. Diese gewebespezifischen Eigenschaften können zur Identifizierung und zur Quantifizierung von Fett genutzt werden. Relaxations-basierte Methoden nutzen die vergleichsweise kurze T1-Relaxationszeit von Fett (subkutanes Fett bei 3.0 T ca. 380 ms, abdominelle Organe bei 3.0 T ca. 750-1600 ms [32]), welches dadurch mit hoher Signalintensität zur Darstellung kommt [7]. Chemical-shift-basierte Methoden, wie Protonen-MagnetResonanzSpektroskopie (^1H -MRS) und die initial zur Fettunterdrückung entwickelten Dixon-Sequenzen, können zur Fettquantifizierung genutzt werden, da sich die Resonanzfrequenzen von Protonen in Wasser und Protonen in Lipiden um etwa 3.3 ppm bzw. etwa 420 Hz bei 3.0 T unterscheiden [1, 30, 33-37].

Die MRT wird seit den 1980er Jahren zur Fettquantifizierung angewandt. Eine der ersten Studien wurde von Foster et al. publiziert, welche die Differenzierbarkeit verschiedener Gewebetypen (u.a. Fett und Muskeln) durch unterschiedliche MR-Sequenzen untersuchten [38]. Eine der ersten Studien, die intraabdominelles Fett mittels MRT untersucht hat, wurde 1989 von Staten et al. publiziert [26]. Kurz darauf bestimmten Lancaster et al. subkutanes und intraabdominelles Fett mit einer T1-gewichteten (T1w)-Sequenz bei 34 Patienten auf jeweils einer abdominellen Schicht (auf Höhe des 4. Lendenwirbelkörpers) [39]. Die T1w-Sequenz wurde sowohl in Tierexperimenten gegen Autopsie [40] und CT [41, 42] als Referenzstandard, als auch in post-mortem Autopsiestudien beim Menschen [43] vielfach validiert und gilt als Goldstandard [1]. Seit Beginn der 1990er Jahre wurde mittels T1w-Sequenzen der Zusammenhang zwischen verschiedenen Fettkompartimenten und der Insulinsensitivität [44], Lifestyle-Interventionen [45] und anthropometrischen Parametern [46] untersucht. Wie auch bei der CT-gestützten Fettquantifizierung, haben sich einige Studien mit der Frage beschäftigt, ob die Quantifizierung auf einer einzigen abdominellen Schicht ausreicht, um eine Aussage über die Fettverteilung im ganzen Abdomen treffen zu können. Die meisten fanden eine gute Korrelation zwischen einer Schicht (meist auf Höhe des Umbilicus oder der Lendenwirbelkörper 3/4/5) und allen Schichten [47-49].

Eine weitere, neuere Methode ist die chemical-shift-basierte modifizierte Dixon (mDixon)-Sequenz. Diese zeichnet sich, im Vergleich zu älteren Dixon-Sequenzen, durch eine relative Robustheit gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten aus. Durch den guten Fett/Wasser-Kontrast hat sie sich gegenüber der Relaxations-basierten T1w-Sequenz als überlegen gezeigt [31, 34, 50, 51]. Darüber hinaus haben mDixon-Sequenzen und ^1H -MRS weitere klinische

Anwendungen, z.B. zur Unterscheidung zwischen Nebennierenadenomen und Nebennierenmetastasen [30]. Ebenso werden sie als Alternative zur invasiven Biopsie bei Verdacht auf nicht-alkoholische Fettlebererkrankung diskutiert [52-55]. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Beurteilung des Krankheitsstadiums bei Muskeldystrophie Duchenne durch Messung des Fettgehalts verschiedener Muskeln [56, 57]. Die Dixon-Technik wird im folgenden Abschnitt detailliert dargestellt.

1.2.4 Die (m)Dixon-Sequenz

Dixon veröffentlichte seine auf der Subtraktion zweier Bilder (in-phase und opposed-phase) beruhende Methode bereits 1984 [35]. Diese ursprüngliche Dixon-Sequenz weist jedoch einige Nachteile auf: Hohe Sensitivität für Magnetfeldinhomogenitäten [58], eine relativ lange Akquisitionszeit und dadurch auch eine vermehrte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte [59] sowie Probleme an den Grenzflächen zwischen Gewebe und Flüssigkeit (z.B. im Magen-Darm-Trakt) [37]. Fortschritte in der MRT-Technik haben seitdem eine ganze Reihe sogenannter „modifizierter Dixon-Sequenzen“ hervorgebracht, die nun Bestandteil der Produktpalette großer Hersteller sind [59, 60], so dass kürzlich erste Studien veröffentlicht wurden, die die mDixon-Sequenz zur Untersuchung der Fettverteilung im Körper nutzen [61-64].

Die (m)Dixon-Sequenz beruht auf den gering unterschiedlichen Resonanzfrequenzen von Wasserstoffprotonen in Fett und Wasser aufgrund der unterschiedlichen Abschirmung der Wasserstoffprotonen in unterschiedlichen chemischen Verbindungen. Dieser Prozess wird auch als chemische Verschiebung oder chemical-shift bezeichnet. In der (m)Dixon-Sequenz wird das Signal in seinen Fett- und Wasseranteil aufgespalten, indem Bilder zu zwei oder mehr unterschiedlichen Echozeiten (TEs) akquiriert werden [58]. Für die vorliegende Arbeit wurde eine „dual-echo“-Methode benutzt, also eine Sequenz mit Bildern zu zwei verschiedenen Echozeiten. Ein Bild zu einer Echozeit, bei der die Magnetisierungsvektoren von Wasser und Fett in entgegengesetzte Richtungen zeigen, d.h. zu der Wasser und Fett außer Phase sind (=“opposed-phase“, OPP) und ein Bild zu einer Echozeit, zu der Wasser und Fett in Phase sind (=“in-phase“, INP). Bei einer Magnetfeldstärke von 3.0 T beträgt die Frequenzdifferenz zwischen Wasser und Fett 420 Hz [58]. Die dual-echo-Methode (auch „2-Punktmethode“ genannt) hat gegenüber Methoden mit mehreren Echos die Vorteile der einfacheren Rekonstruktion, des höheren Signal zu Rausch Verhältnisses (Signal-to-Noise-Ratio, SNR) und des geringeren Einflusses des T2*-Abfalls (die transversale Magnetisierung zerfällt bei

Gradientenecho-Sequenzen, aufgrund von statischen Magnetfeldinhomogenitäten mit $T2^* < T2$) [58, 65, 66].

Das opposed-phase-Bild stellt die Differenz zwischen Wasser- (W) und Fettsignal (F) dar, d.h.

$$(1) \quad OPP = W - F .$$

Das in-phase-Bild stellt die Summe des W- und F-Signals dar, d.h.

$$(2) \quad INP = W + F .$$

Davon ausgehend, dass Wasser und Fett die dominanten Bestandteile des untersuchten Volumens sind, lässt sich die „Signal Fat Fraction“ (SFF) wie folgt berechnen:

$$(3) \quad SFF = \frac{F}{W+F} .$$

Unter der Annahme, dass die Signalintensität von Wasser höher ist als die von Fett, ergibt sich nach Umformung von (1) und (2) und Einsetzen in (3), folgende Formel für die SFF:

$$(4) \quad SFF = \frac{INP-OPP}{2 * INP} .$$

Wenn (4) für jedes Pixel einzeln angewandt wird, lässt sich eine „Fat Fraction Map“ erstellen, mit der der Fettgehalt einer gegebenen Region (Region Of Interest, ROI) berechnet werden kann.

Für die Ganzkörperfettquantifizierung mittels (m)Dixon werden sogenannte „fat only“-Bilder benutzt, die einen deutlichen Kontrast zwischen „Fett“ und „nicht Fett“ aufweisen. Diese lassen sich durch folgende Formel, die durch das Umformen und Einsetzen von (1) in (2) hergeleitet werden kann, rekonstruieren:

$$(5) \quad F = \frac{(INP-OPP)}{2} .$$

1.3 Fettquantifizierung in Leber, Pankreas und Muskeln

Die bisher diskutierten Methoden zur Fettquantifizierung sind für ektopes Fett nicht anwendbar, da für jedes Voxel/jeden Punkt nur zwischen „Fett“ und „kein Fett“ entschieden werden kann, aber keine Fettanteile bestimmt werden können [37].

Der klinische Goldstandard für die Fettquantifizierung ist die Biopsie, das gilt sowohl für Leber [31, 58, 67-69] und Muskeln [70] als auch für das retroperitoneal liegende und somit schwerer zu erreichende Pankreas [71]. Neben den Risiken einer Biopsie wie Blutungen und Infektionen [72], haben Biopsien darüber hinaus auch noch den Nachteil, dass sie naturgemäß nur einen sehr kleinen Teil des Organs/Gewebes abdecken und aufgrund ihrer Invasivität nicht für große oder longitudinale Studien geeignet sind [31, 58, 73]. Zudem gibt es keinen erwiesenen klinischen Nutzen einer Pankreasbiopsie zur Fettbestimmung, so dass eine invasive Methode zur Fettbestimmung als obsolet angesehen werden kann. Ultraschalluntersuchungen bieten nur qualitative, aber keine quantitativen Aussagen über Fettanteile [74-76], sind geräteabhängig, untersucherabhängig und haben eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit [27, 77]. Darüber hinaus ist der Schwellenwert, ab dem Fett erkannt werden kann, höher als in der MRT [50]. Eine CT-gestützte Fettquantifizierung ist wie bei der Ganzkörperfettquantifizierung möglich, hat aber die oben genannten Nachteile wie ionisierende Strahlung und Geräte- und Herstellerabhängige Messwerte [25-27]. Darüber hinaus gibt es, zumindest für die Leber, Evidenz, dass die MRT-gestützte Fettquantifizierung besser mit Biopsie-Ergebnissen korreliert als die CT-gestützte [55].

Leber

Longo et al. beschrieben als erste die Möglichkeit, hepatisches Fett mittels ^1H -MRS zu quantifizieren und verglichen die Ergebnisse mit der CT [78] und Biopsien [78, 79]. Wie auch in vielen folgenden Studien [31, 73, 80] zeigte sich eine sehr gute Korrelation. Seitdem wurde die ^1H -MRS in zahlreichen Studien zur hepatischen Fettquantifizierung genutzt [45, 81-88] und hat sich zum MR-Goldstandard entwickelt, gegen den neuere MR-Methoden getestet werden [7, 58, 75, 89, 90]. Eine dieser neuen MR-Methoden basiert auf der unter 1.2.4 beschriebenen mDixon, mit der die „fat fraction“ der Leber bestimmt werden kann. Dank schnellerer Gradientenschaltungen konnten die TE und Repetitionszeit (TR) und somit die Scanzeit so verkürzt werden, dass die gesamte Leber mit nur einem Atemkommando untersucht werden kann [91]. Fishbein et al. untersuchten den Fettgehalt von Phantomen mit bekanntem Fettanteil

mittels mDixon-Sequenz und fanden eine hohe Korrelation zwischen den gemessenen und den tatsächlichen Fettanteilen [91]. mDixon-Sequenzen wurden in vielen weiteren Studien gegen die ^1H -MRS oder Biopsien validiert [53, 54, 65, 72, 77, 92-95]. Im Gegensatz zur Single-Voxel Spektroskopie haben mDixon-Sequenzen zwei wesentliche Vorteile: 1. Da die gesamte Leber abgedeckt wird, ist die Gefahr des Stichprobenfehlers geringer, besonders wenn die Fettverteilung in der Leber inhomogen ist [58], und 2. da die ROI nicht schon bei der Akquisition festgelegt werden muss, ist die Methode weitgehend untersucherunabhängig [37].

Pankreas

Lingvay et al. validierten die ^1H -MRS mit biochemischem Assay als Referenzstandard in 12 normalgewichtigen und 12 übergewichtigen Ratten. Des Weiteren untersuchten sie den Fettanteil des Pankreas bei 79 Probanden, von denen 33 ein weiteres Mal untersucht wurden, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen. Lingvay et al. fanden sowohl eine gute Korrelation mit dem Referenzstandard als auch eine gute Reproduzierbarkeit [71]. Während die ^1H -MRS von manchen Autoren als MRT-Goldstandard angesehen wird [96, 97], beschreiben andere eine Reihe von Problemen. Da das Pankreas relativ klein und unterschiedlich geformt ist [21], wird das Voxel der Spektroskopie leicht durch das umgebende peripankreatische Fett kontaminiert [28, 89]. Darüber hinaus haben manche Studien eine inhomogene Fettverteilung im Pankreas festgestellt [21, 98, 99], was zu Stichprobenfehlern führen kann [100]. Eine alternative Sequenz ist auch hier die mDixon Technik. Livingstone et al. untersuchten den Fettgehalt von Pankreas und Leber mittels ^1H -MRS und mDixon-Sequenz und stellten eine gute Korrelation der gemessenen Werte fest [97]. In den letzten Jahren wurden weitere Studien veröffentlicht, die den Fettanteil des Pankreas mittels mDixon bestimmt haben [21, 50, 101].

Muskeln

Die ^1H -MRS wird als Goldstandard unter den MRT-basierten Methoden zur Fettquantifizierung angesehen [102]. Schick et al. beschrieben als erste zwei unterschiedliche Signale im Spektrum von Muskelgewebe, von denen nur ein Signal aus dem Fettgewebe bekannt war. Sie erkannten, dass ein Signal dem intramyozellulären (IMCL) und das andere dem extramyozellulären (EMCL) Fett entspricht [103]. Ein paar Jahre später bestätigten Szczepaniak et al. diese Vermutung, indem sie vier Patienten mit Lipodystrophie, eine Erkrankung, die mit dem Fehlen von EMCL einhergeht, untersuchten. Sie fanden kein Signal bei der Resonanzfrequenz von EMCL (1.6 ppm) und ein stark erhöhtes bei der Resonanzfrequenz von IMCL (1.4 ppm) [80]. Darüber hinaus verglichen sie die gemessenen Werte mit Biopsien und entdeckten eine gute

Korrelation [80]. Boesch et al. [104] erklären diesen Unterschied in der Resonanzfrequenz damit, dass IMCL in kugelförmigen Fettvakuolen liegt und somit unabhängig von der Ausrichtung der Muskelfasern relativ zum Magnetfeld ist. EMCL hingegen liegt in Fettsepten um die Muskelfasern herum. Je nach Ausrichtung der Muskelfasern wirkt das Magnetfeld unterschiedlich auf EMCL. Dieses Phänomen wird als „bulk magnetic susceptibility“ beschrieben [105]. Diese Erklärung wurde von weiteren Autoren bestätigt [106, 107].

1.4 Ziel dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Ganzkörperfettquantifizierung und die Quantifizierung des Fettgehalts von Leber, Pankreas und Muskulatur mittels chemical-shift-basierter mDixon-Sequenz zu untersuchen. Bisher wurden hierfür die T1w-Sequenz und ^1H -MRS verwendet [37]. Langfristig soll die Arbeit zur schnelleren und genaueren Fettquantifizierung und somit zur Identifikation von Risikopersonen für einen Diabetes mellitus Typ 2 beitragen.

Um dies zu erreichen, wurde zuerst eine Vergleichsstudie mit zehn gesunden Probanden durchgeführt, die mit jeweils zwei T1w- und mDixon-Sequenzen untersucht wurden. Diese Vergleichsstudie verfolgte zwei Ziele: 1. Die Äquivalenz der gemessenen Fettvolumina mittels T1w- und mDixon-Sequenzen zu untersuchen und 2. die Intrascanner-Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Im Anschluss daran wurden an einem Probandenkollektiv aus Frauen mit Zustand nach Gestationsdiabetes und einer gesunden weiblichen Kontrollgruppe eine Ganzkörperfettquantifizierung mittels mDixon-Sequenz vorgenommen.

Analog hierzu wurde in einer Phantomstudie der Fettgehalt von vier Fettphantomen (0- 30%) mittels ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen untersucht. Die Phantomstudie verfolgte ebenfalls zwei Ziele: 1. Die Äquivalenz der mittels mDixon und ^1H -MRS gemessenen mit den bekannten Fettkonzentrationen zu untersuchen und 2. die Intrascanner-Reproduzierbarkeit der mDixon zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden im oben beschriebenen Probandenkollektiv der Fettgehalt von Leber, Pankreas, M. soleus und M. tibialis anterior mit beiden Methoden untersucht.

2 Material & Methoden

2.1 MRT Geräte und Spulen

Alle Untersuchungen wurden mit 3.0T Magnetresonanztomographen von *Philips* (Modelle *Ingenia* oder *Achieva*, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Für die Ganzkörperfettquantifizierungen wurde eine anteriore Körperspule verwendet, bei Untersuchungen mit dem *Philips Ingenia* zusätzlich die in die Auflage integrierte posteriore Spule. Für die ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen für Leber-, Pankreas- und Muskelfettquantifizierung wurden eine Oberbauchspule sowie eine Mehrzweckspule (*Flex*, Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet.

2.2 Ganzkörperfettquantifizierung

2.2.1 Vergleichsstudie

Die Vergleichsstudie verfolgte zwei Ziele: 1. Die Äquivalenz der gemessenen Fettvolumina mittels T1w- und mDixon-Sequenzen zu untersuchen und 2. die Intrascanner-Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

2.2.1.1 Probandenkollektiv

Für die Vergleichsstudie wurden 10 gesunde, freiwillige Probanden untersucht. Unter ihnen waren vier Männer und sechs Frauen.

Alle Probanden wurden vor der MRT Untersuchung detailliert aufgeklärt und haben ihr Einverständnis schriftlich bestätigt. Folgende Daten wurden erfasst: Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht und Vorerkrankungen.

Es galten die allgemeinen Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung:

- Nicht MRT taugliche, nicht entfernbare Implantate
- Granatsplitter und andere potentiell bewegliche magnetische Fremdkörper (im Knochen befindliche Metalle, wie Knie- oder Hüft-Totalendoprothesen sowie Plattenosteosynthesen stellen kein Problem dar)

- Schwangerschaft
- Platzangst

2.2.1.2 MRT-Untersuchung

Bei allen Probanden wurden sowohl eine T1w-Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenz (TE 7,6 ms, TR 672 ms, Flipwinkel 90°, Schichtdicke 1 cm, Gap 1 cm, 208 x 197 Matrix, Field of View 520 x 400 x 190) als auch eine modifizierte 2-Punkt Dixon-Sequenz (TE first 1,45 ms/ second 0,7 ms, TR 4,0 ms, Flipwinkel 10°, Schichtdicke 1 cm, kein Gap, 208 x 161 Matrix, Field of View 520 x 400 x 190) akquiriert. Bei beiden Sequenzen wurden die Probanden zuerst in Bauchlage mit nach vorne ausgestreckten Armen positioniert, um den Bereich von den Radiokarpalgelenken bis zum Umbilicus abzudecken. Im Anschluss wurde der Bereich zwischen Umbilicus und den oberen Sprunggelenken in Rückenlage mit anliegenden Armen untersucht. Um die Intrascanner-Reproduzierbarkeit zu testen, wurden beide Sequenzen nach Verlassen des Untersuchungsraums, einer kurzen Pause und neuer Positionierung auf dem Untersuchungstisch ein zweites Mal durchgeführt. Abbildung 1 zeigt typische Ganzkörper-MRTs in T1w-Sequenz (links) und mDixon-Sequenz (rechts) desselben Probanden.

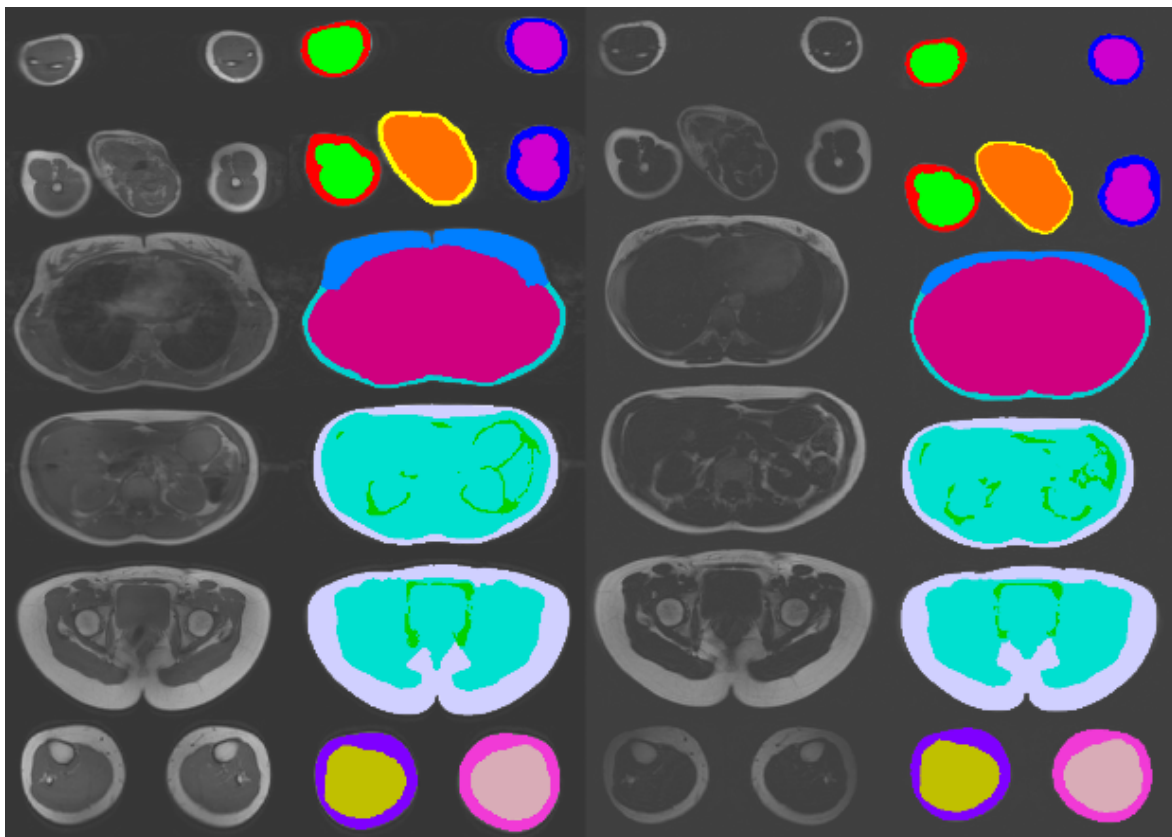


Abbildung 1: Ganzkörper-MRT in T1w-Sequenz (links) und mDixon-Sequenz (rechts)

2.2.1.3 MRT-Daten-Auswertung

Nach der Akquisition wurden die Bilder auf eine Nebenkonsole transferiert. Dort wurden die „fat-only“ Bilder selektiert und als separater Datensatz gespeichert, welcher auf eine externe Festplatte transferiert wurde. Dieser Datensatz wurde dann mittels einer Software zur Segmentierung (*SliceOmatic* Version 4.3, TomoVision, Magog, Kanada) ausgewertet, die in mehreren Studien evaluiert wurde und sich sowohl durch eine hohe Übereinstimmung mit anderen Softwarepaketen als auch durch eine hohe Intra- und Inter-Auswerter Reproduzierbarkeit auszeichnet [108, 109]. Die Ganzkörper-MRT-Untersuchungen wurden in sieben anatomische Regionen unterteilt (obere Extremität links, obere Extremität rechts, Kopf/Hals, Thorax, Abdomen, untere Extremität links, untere Extremität rechts). Die Trennschicht zwischen „obere Extremität“, „Kopf/Hals“ und „Thorax“ wurde definiert als die Schicht, auf der die Claviculae abgebildet sind. Auf dieser Schicht wurden die linke und rechte obere Extremität durch medialsseitige Tangenten am Humeruskopf getrennt. Die Trennschicht zwischen „Thorax“ und „Abdomen“ wurde über das erstmalige Auftreten intraabdominellen Fetts definiert. Die erste Schicht (von cranial gesehen), auf der die Femurköpfe abgebildet waren, stellte die Trennschicht zwischen „Abdomen“ und „untere Extremität“ dar. Die Mammæ wurden, analog zur Auswertung der Probanden aus der PPS-Diabetes-Studie, nicht zum subkutanen Fettgewebe gezählt, sondern separat aufgeführt. Als intraabdominelles (viszerales) Fett wurde das zwischen der Bauch-/Rückenmuskulatur liegende Fett zwischen Zwerchfell und Beckenboden ausgewertet. Fett in den Nierenlagern und im Knochenmark wurde nicht hinzugezählt. Darüber hinaus wurde das subkutane Fett zwischen den Humerusköpfen auf der Höhe der Trennschicht zwischen „Kopf/Hals“, „obere Extremität“ und „Thorax“ sowie das subkutane und intraabdominelle Fett auf Höhe des Umbilicus separat berechnet. Subkutanes, viszerales Gesamtkörperfett und fettfreies Volumen wurden mit Hilfe der „Region Growing“ und „Morpho“ Funktionen des Softwaretools *SliceOmatic* manuell ermittelt. Die Schwellenwerte für die Funktion „Region Growing“ mussten für jeden Probanden und jede Untersuchung neu festgelegt werden. Fett in Muskeln und Knochenmark wurde ebenso wie hyperintenses, als Fett segmentiertes Material z.B. im Magen-Darm-Trakt nachträglich manuell entfernt. Die Daten wurden im Format „sony raw image“ (.srf) in *Excel* (Microsoft Excel für Mac 2011, Version 14.1.0) importiert, in Kubikdezimeter (=Liter) konvertiert und auf zwei Dezimalstellen gerundet. Die T1w-Sequenz wurde mit einem 1cm Gap zwischen den ebenfalls 1cm dicken Schichten gefahren, während die mDixon-Sequenz bei

gleicher Schichtdicke ohne Gap gefahren wurde. Für die Berechnung des Gesamtvolumens wurden die Werte der T1w-Sequenz dementsprechend mit zwei multipliziert.

Des Weiteren wurden bei 9 von 10 Probanden die gesamte Scanzeit (inklusive Umlagerung der Probanden) für beide Sequenzen gemessen und die Bildqualität sowie der Bildkontrast bei allen Probanden mithilfe einer visuellen Analogskala von 1-5 (1 = schlechte Bildqualität, 5 = hervorragende Bildqualität) bewertet.

2.2.1.4 Statistische Datenanalyse

Um die Vergleichbarkeit der T1w- und mDixon-Sequenzen zu testen, wurden die Pearsons Korrelationskoeffizienten für alle (Fett-)Kompartimente und einzelnen Volumina berechnet sowie ein Äquivalenztest mit einem „Two One-Sided Tests“ (TOST) Ansatz durchgeführt. Die Normalverteilung der Werte wurde bei allen Werten visuell mittels Histogramm-Analyse ermittelt. Da bei statistischer Hypothesentestung die alternative Hypothese das beschreibt, was das Experiment zeigen soll, ist die alternative Hypothese hier, dass die Methoden äquivalent sind und die Nullhypothese, dass beide Methoden nicht äquivalent sind [110, 111]. Die Methode beruht darauf, dass ein Äquivalenzintervall, in dem die Ergebnisse als klinisch äquivalent angesehen werden, vor Durchführung der Studie festgelegt wird. Im Anschluss wird ein Konfidenzintervall (Confidence Interval, CI) der entsprechenden Größe berechnet. Wenn das gesamte Äquivalenzintervall innerhalb des CI liegt, wird die Nullhypothese abgelehnt und die beiden Methoden werden als äquivalent angesehen. Um p-Werte angeben zu können, werden zwei einseitige t-Tests durchgeführt und der größere der beiden p-Werte als p-Wert für den Äquivalenztest angegeben [111]. Dieser Ansatz wurde bei allen Äquivalenztests dieser Arbeit genutzt. Die Äquivalenz der beiden Methoden wurde bei weniger als 7,5% Abweichung angenommen. Die Intrascanner-Reproduzierbarkeit wurde ebenfalls mittels eines Äquivalenztests untersucht, die Äquivalenz der beiden Durchgänge wurde bei einer Abweichung von bis zu 5% angenommen. Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Nullhypothese bei $p < 0,05$ verworfen werden konnte. Hier bedeutet ein signifikanter p-Wert unter 0,05 also, dass die Äquivalenz der Daten angenommen wird.

Der Unterschied zwischen der Bildqualität der T1w- und der mDixon-Sequenzen wurde durch einen Wilcoxon-Test untersucht. Hierbei wurden sowohl die allgemeine Bildqualität als auch die der sieben anatomischen Regionen einzeln betrachtet. Bei der Region „Abdomen“ wurden

zudem subkutanes und viszerales Fett separat betrachtet. Des Weiteren wurden die Akquisitionszeiten von T1w- und mDixon-Sequenzen mittels Wilcoxon-Test verglichen.

Die Äquivalenztests wurden mit *Minitab* (Version 17, Minitab Ltd., Coventry, Großbritannien) durchgeführt, alle anderen statistischen Analysen wurden hier, sowie bei allen anderen Auswertungen in dieser Arbeit, mit *GraphPad Prism* (Version 7, GraphPad Software Inc., CA, USA) durchgeführt. Die Daten werden angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als 25% Perzentile, Median und 75% Perzentile für die einzelnen anatomischen Regionen. Soweit nicht anders angegeben, wurde statistische Signifikanz angenommen, wenn die Nullhypothese bei $p < 0,05$ verworfen werden konnte.

2.3 Fettquantifizierung in Organen

2.3.1 Phantomstudie

Die Phantomstudie verfolgte zwei Ziele: 1. Die Äquivalenz der gemessenen Fettgehalte mittels ^1H -MRS und mDixon-Sequenz zu untersuchen und mit den bekannten Fettgehalten zu vergleichen und 2. die Intrascanner-Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

2.3.1.1 Phantome

Vier Phantome mit unterschiedlichem Fettgehalt (0%, 1,5%, 3,5% und 30%) wurden aus Milchprodukten (Joghurt und Sahne) und Wasser hergestellt und in kleine Plastiktöpfe gefüllt. Diese wurden in eine größere Plastikkiste platziert und in Gelatine zur Reduktion von Grenzflächenartefakten gebettet. (Abbildung 2)



Abbildung 2: Versuchsaufbau der Phantomstudie mit Phantomen unterschiedlicher Fettgehalte (oben links 0%, oben rechts 30%, unten links 1,5%, unten rechts 3,5%)

2.3.1.2 MRT-Untersuchung

Die Fettphantome wurden mittig auf der Untersuchungsfläche platziert und eine ^1H -MRS (STEAM-Sequenz (STimulated Echo Acquisition Mode), TE 10 ms, TR 2000 ms, Flipwinkel 90° , Number of Signals Averaged (NSA) 40, Bandwidth (BW) 2000 Hz, Number of readout Points (NP) 1024, Voxel Größe $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$) jedes einzelnen Phantoms sowie eine mDixon-Sequenz (TE first 1,5 ms/ second 2,7 ms, TR 4,1 ms, Flipwinkel 5° , Schichtdicke 5 mm, 184×170 Matrix, Field of View $320 \times 300 \times 200$) durchgeführt. Um die Intrascanner-Reproduzierbarkeit zu testen, wurden die Messungen in einem zweiten Durchgang wiederholt.

2.3.1.3 MRT-Daten-Auswertung

^1H -MRS

Die Spektren wurden im .SDAT Format exportiert und mit Hilfe des Software Tools *jMRUI* [112, 113] ausgewertet. Zuerst wurden die Spektren apodisiert (Gauß'sche Funktion) und der Wasser-Peak mit 4.7 ppm als Referenz gesetzt. Die relevanten Fett-Peaks finden sich konsekutiv bei 0.9 ppm (Methyl) und 1.3 ppm (Methylen). Die anschließende Quantifizierung von Fett- und Wasseranteil erfolgte mit Hilfe des *AMARES*-Algorithmus (Advanced MAGnetic RESonance) [114] (prior knowledge: relative phase = 0, overall phases: zero order phase fixed, begin time fixed). Der Fettanteil F wurde wie folgt berechnet:

$$(6) \quad F = \frac{F_{0.9} + F_{1.3}}{W_{4.7} + F_{0.9} + F_{1.3}},$$

wobei $F_{0.9}$ und $F_{1.3}$ die Signalintensität des Fetts bei 0.9 ppm und 1.3 ppm darstellen und $W_{4.7}$ die Signalintensität des Wassers bei 4.7 ppm.

mDixon-Sequenz

Die mDixon-Sequenzen wurden mit dem Low Fat Fraction-Algorithmus der *PRIDE Research* Funktion der MRT Steuerungskonsole des *Philips Ingenia* MRTs (Philips Healthcare, Best, Niederlande) ausgewertet. Diese Funktion erlaubt die Erstellung so genannter Fat Fraction Maps. Jeweils drei ROIs wurden über dem jeweiligen Fettphantom markiert und der Mittelwert der angegebenen Fettwerte berechnet.

2.3.1.4 Statistische Datenanalyse

Um die Vergleichbarkeit der ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen zu testen, wurden die Pearsons Korrelationskoeffizienten zwischen allen Messungen und den bekannten Fettanteilen bestimmt. Die Intrascanner-Reproduzierbarkeit der mDixon-Sequenz wurde zusätzlich durch einen Äquivalenztest untersucht. Eine Abweichung von bis zu 5% wurde als äquivalent angesehen. Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Nullhypothese bei $p < 0,05$ verworfen werden konnte.

2.3.2 PPS-Diab Studie

2.3.2.1 Probandenkollektiv

Diese MRT-Studie wurde im Rahmen der PPS-Diab-Studie (Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Schwangerschafts- und Typ 2- Diabetes) der Klinischen Kooperationsgruppe Diabetes (Diabeteszentrum Medizinische Klinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, Helmholtz Zentrum München) vom Institut für Klinische Radiologie (Campus Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München) durchgeführt. Ziel der PPS-Diab Studie ist es, Risikofaktoren für das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 nach einem Gestationsdiabetes zu identifizieren. Der Beitrag dieser Arbeit zur PPS-Diab Studie liegt in der Quantifizierung des Leber-, Pankreas- und Muskelfetts sowie der einzelnen Fettkompartimente wie das viszerale und subkutane Fett.

Für die Ganzkörperfettquantifizierung wurden 107 freiwillige weibliche Probanden der PPS-Diab Studie untersucht.

Für die PPS-Diab Studie galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien [115]:

Einschlusskriterien:

- Bei Z.n. Gestationsdiabetes (hier definiert als insulinpflichtige, auf die Schwangerschaft begrenzte Störung des Glukosestoffwechsels): Informationen über Art der Therapie während der Schwangerschaft müssen vorhanden sein
- Kontrollgruppe: Informationen über den Blutzucker während der Indexschwangerschaft müssen vorliegen (unauffälliger oraler Glukosetoleranztest nach der 23. Schwangerschaftswoche)

Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahre
- Bestehende Schwangerschaft
- Chronische Allgemeinerkrankungen
- Jede Dauermedikation außer L-Thyroxin und hormoneller Kontrazeption
- Alkohol- oder Drogenabusus
- „Volles“ Stillen (Einschluss erst, wenn zumindest zugefüttert wird)

Neben den Ein- bzw. Ausschlusskriterien des PPS-Diab Kollektivs galten die allgemeinen Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung (siehe 2.2.1.1).

Alle Probandinnen wurden vor der MRT Untersuchung detailliert aufgeklärt und haben ihr Einverständnis schriftlich bestätigt. Im Rahmen der radiologischen Studie wurden folgende Daten erfasst: Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht und Vorerkrankungen.

2.3.2.2 MRT-Untersuchung

Im Anschluss an die Ganzkörperfettquantifizierung wurden ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen der Leber, des Pankreas, des M. soleus und des M. tibialis anterior durchgeführt.

^1H -MRS – Leber

Anhand axialer und koronarer T2w-HASTE (Half-Fourier Acquired Single-Shot Turbo Spin-Echo) Planungs-Sequenzen (koronar: TE 60 ms, TR 1100 ms, Flipwinkel 90°, Schichtdicke 5 mm, Gap 0,5 mm; axial: TE 80 ms, TR 1300 ms, Flipwinkel 90°, Schichtdicke 5 mm, Gap 0,5 mm) wurde ein Voxel unter Meidung großer Blutgefäße in Segment VII der Leber nach Couinaud [116] platziert und eine ^1H -MRS in Expiration mit der STEAM-Sequenz akquiriert (TE 10 ms, TR 2000 ms, Flipwinkel 90°, NSA 40, BW 2000 Hz, NP 1024, Flipwinkel 90°, Voxelgröße 1,5 x 1,5 x 1,5 cm³).

^1H -MRS – Pankreas

Anhand axialer und koronarer T2w-HASTE Planungs-Sequenzen (Parameter siehe ^1H -MRS - Leber) wurde ein Voxel mittig in das Pankreas unter Meidung des umliegenden Fettgewebes platziert und eine ^1H -MRS in Expiration mit der STEAM-Sequenz (Parameter siehe ^1H -MRS - Leber) akquiriert.

¹H-MRS – Muskeln

Die Voxel in dem M. soleus sowie im M. tibialis anterior wurden nach Möglichkeit so platziert, dass keine Muskelsepten tangiert wurden. Für beide Muskeln wurde jeweils eine wasserunterdrückte (PRESS CHESS (Point REsolved SpectroScopy CHEmical Shift Selective), TE 33 ms, TR 2000 ms, Flipwinkel 90°, NSA 96, BW 2000 Hz, NP 2048, Voxelgröße 1,5 x 1,5 x 1,5 cm³) und eine nicht-wasserunterdrückte (PRESS, TE 33 ms, TR 2000 ms, Flipwinkel 90°, NSA 16, BW 2000 Hz, NP 2048, Voxelgröße 1,5 x 1,5 x 1,5 cm³) Sequenz akquiriert.

mDixon-Sequenz

Die mDixon-Sequenzen (TE first 1,5 ms/ second 2,7 ms, TR 4,1 ms, Flipwinkel 5°, Schichtdicke 5 mm, 184 x 170 Matrix, Field of View 320 x 300 x 200) wurden im Bereich des Abdomens (Leber und Pankreas) und des Unterschenkels (M. soleus und M. tibialis anterior) akquiriert.

2.3.2.3 MRT-Daten-Auswertung

¹H-MRS – Leber

Die Auswertung der Daten erfolgte analog zu denen der Phantomstudie, siehe 2.3.1.3.

¹H-MRS – Pankreas

Die Auswertung der Daten erfolgte analog zu denen der Phantomstudie, siehe 2.3.1.3.

¹H-MRS – Muskeln

Zur Bestimmung des IMCL und EMCL der Muskeln wurden sowohl die wasserunterdrückten als auch die nicht-wasserunterdrückten Spektren mit dem *AMARES*-Algorithmus [114] des Software-Tools *jMRUI* [112, 113] ausgewertet. Aus dem nicht-wasserunterdrückten Spektrum wurde der Wassergehalt und aus dem wasserunterdrückten Spektrum der Fettgehalt bestimmt [117]. Des Weiteren ist in der wasserunterdrückten Sequenz eine Differenzierung von IMCL und EMCL möglich.

mDixon-Sequenz

Die ROIs wurden mit Hilfe der Planungs-Sequenzen an den gleichen Stellen platziert wie die Voxel der ¹H-MRS. Der Durchmesser der ROIs orientierte sich ebenfalls an der Größe der

Voxel der ^1H -MRS. Die Auswertung der mDixon-Sequenzen erfolgte analog zur Auswertung der Phantomstudie, siehe 2.3.1.3.

2.3.2.4 Statistische Datenanalyse

Um die durch ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen von Leber, Pankreas und Muskeln gemessenen prozentualen Fettanteile zu vergleichen, wurden die Pearsons Korrelationskoeffizienten berechnet und Äquivalenztests durchgeführt. Die Daten werden angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Eine Abweichung von bis zu 5% wurde als äquivalent angesehen. Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Nullhypothese bei $p < 0,05$ verworfen werden konnte.

3 Ergebnisse

3.1 Ganzkörperfettquantifizierung

3.1.1 Vergleichsstudie

Das durchschnittliche Alter der Probanden (Mittelwert \pm Standardabweichung) betrug 24 ± 3 Jahre, die durchschnittliche Größe 179 ± 11 cm, das durchschnittliche Gewicht betrug $73,0 \pm 18,3$ kg, der durchschnittliche BMI $22,5 \pm 3,7$ kg/m².

3.1.1.1 Vergleich zwischen T1w- und mDixon-Sequenz

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte, Standardabweichungen, Differenzen der Mittelwerte und die p-Werte des Äquivalenztests mittels TOST der T1w- und mDixon-Sequenzen für ausgewählte Kompartimente.

	Mittelwert	Standard- abweichung	Differenz der Mittelwerte	p-Wert
Gesamtvolumen (in Litern)				
mDixon	69,58	12,73	-0,52	0,0004*
T1w	70,09	13,27		
Gesamtfett (in Litern)				
mDixon	21,59	5,25	-0,11	0,001*
T1w	21,70	5,45		
Gesamtfett (in Volumenprozent)				
mDixon	31,27	6,07	0,09	0,0001*
T1w	31,19	6,04		
Subkutanes Fett (in Litern)				
mDixon	20,21	4,99	-0,13	0,0006*
T1w	20,33	5,12		
Intraabdominelles Fett (in Litern)				
mDixon	1,38	0,63	0,01	0,0416**
T1w	1,37	0,70		

* bei 5% Äquivalenzintervall, ** bei 7,5% Äquivalenzintervall

Tabelle 1: Vergleich der Ergebnisse der Ganzkörperfettquantifizierung mittels T1w- und mDixon-Sequenz

Die Äquivalenztests zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Methoden. Darüber hinaus zeigen alle ausgewerteten anatomischen Regionen eine exzellente Korrelation (Pearsons Korrelationskoeffizient für Gesamtfett $R = 0,99$, für subkutanes Fett $R = 0,99$, für viszerales Fett $R = 0,94$, p-Wert für alle Messungen $< 0,001$).

Korrelation zwischen T1w- und mDixon-Sequenz

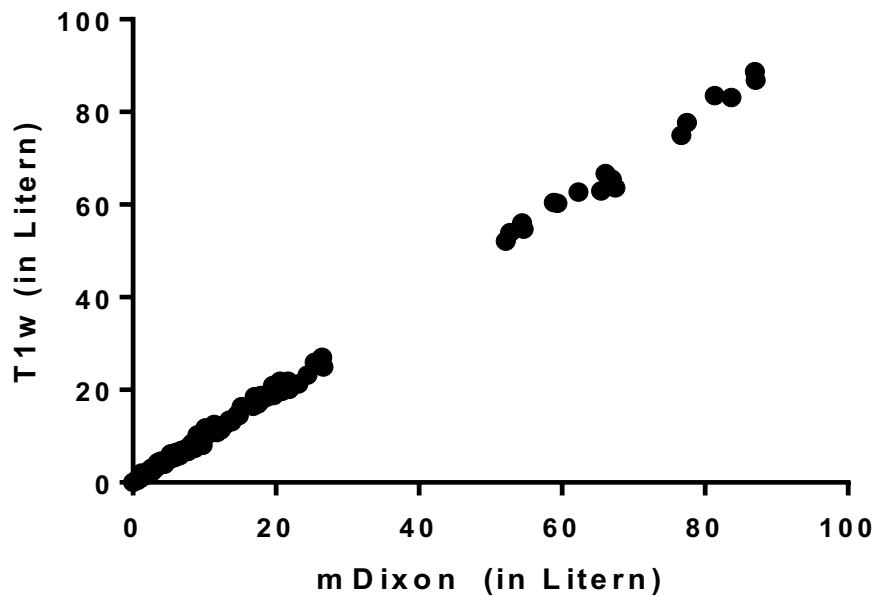


Diagramm 1: Korrelation zwischen den gemessenen Volumina aller Kompartimente mit T1w- und mDixon-Sequenz

3.1.1.2 Intrascanner-Reproduzierbarkeit

Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte, Differenzen der Mittelwerte, Standardabweichungen der Differenzen der Mittelwerte, sowie p-Werte eines Äquivalenztests mittels TOST, der die Intrascanner-Reproduzierbarkeit der T1w- und mDixon-Sequenz testet. Der Äquivalenztest zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Durchgängen.

	Mittelwert	Differenz der Mittelwerte	Standard-abweichung der Differenz der Mittelwerte	p-Wert
mDixon				
Durchgang 1	4,36	0,001	0,414	0,0001*
Durchgang 2	4,36			
T1w				
Durchgang 1	4,39	0,018	0,324	0,0001*
Durchgang 2	4,37			

* bei 5% Äquivalenzintervall

Tabelle 2: Ergebnisse der Untersuchung der Intrascanner-Reproduzierbarkeit der T1w- und mDixon-Sequenzen

3.1.1.3 Vergleich der Bildqualität

Die Bildqualität gemittelt über alle gemessenen Regionen betrug $3,5 \pm 0,5$ für die T1w-Sequenzen und für die mDixon-Sequenzen $4,4 \pm 0,7$. Die mDixon-Sequenzen zeigten eine signifikant höhere Bildqualität für das Abdomen (subkutanes und intraabdominelles Fett), die Kopf/Hals-Region, sowie für die Arme und Beine ($p < 0,05$).

	25% Perzentile	Median	75% Perzentile	p-Wert
Arme				
mDixon	4	4	4	0,0018
T1w	3	3	4	
Kopf/Hals				
mDixon	3,75	4	4	0,0391
T1w	3	3	3	
Thorax				
mDixon	4	4	4	0,0625
T1w	3	3,5	4	
Abdomen_SF				
mDixon	5	5	5	0,0039
T1w	4	4	4	
Abdomen_IF				
mDixon	4	5	5	0,0020
T1w	3	3	3	
Beine				
mDixon	5	5	5	<0,0001
T1w	4	4	4	

Tabelle 3: 25% Perzentile, Median, 75% Perzentile und p-Werte eines Wilcoxon-Tests für signifikante Unterschiede zwischen den Bildqualitäten der T1w- und mDixon-Sequenz; Abdomen_SF = subkutanes abdominelles Fett, Abdomen_IF = intraabdominelles Fett

3.1.1.4 Vergleich der Akquisitionszeiten

Die Akquisitionszeiten von 36 Datensätzen wurden aufgezeichnet. Die durchschnittliche reine Messzeit (ohne Zeit für das Umlagern der Probanden) für T1w-Sequenzen betrug $22,4 \pm 8,1$ Minuten, für mDixon-Sequenzen $25,9 \pm 5,5$ Minuten.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Akquisitionszeiten eines Ganzkörper-MRTs mittels T1w- oder mDixon-Sequenz ($p = 0,216$).

3.2 Fettquantifizierung in Organen

3.2.1 Phantomstudie

3.2.1.1 Vergleich ^1H -MRS und mDixon-Sequenz

Die mDixon-Sequenzen zeigen signifikante Korrelationen sowohl mit den bekannten Fettanteilen der Phantome (Pearsons Korrelationskoeffizient $R = 0,999$), als auch mit der ^1H -MRS ($R = 0,999$). (Tabellen 4 und 5)

Korrelationen zwischen mDixon und Phantom		
	mDixon_D1	mDixon_D2
Phantom		
Pearsons Korrelationskoeffizient	0,999	0,999
p-Wert	<0,001	<0,001

Tabelle 4: Korrelationen zwischen bekannten Fettwerten („Phantom“) und mDixon-Sequenzen. D1 = Durchgang 1, D2 = Durchgang 2

Korrelationen zwischen mDixon und ^1H -MRS		
	^1H -MRS_D1	^1H -MRS_D2
mDixon_D1		
Pearsons Korrelationskoeffizient	0,999	0,999
p-Wert	<0,001	<0,001
mDixon_D2		
Pearsons Korrelationskoeffizient	0,999	0,999
p-Wert	<0,001	<0,001

Tabelle 5: Korrelationen zwischen mDixon-Sequenzen und ^1H -MRS. D1 = Durchgang 1, D2 = Durchgang 2

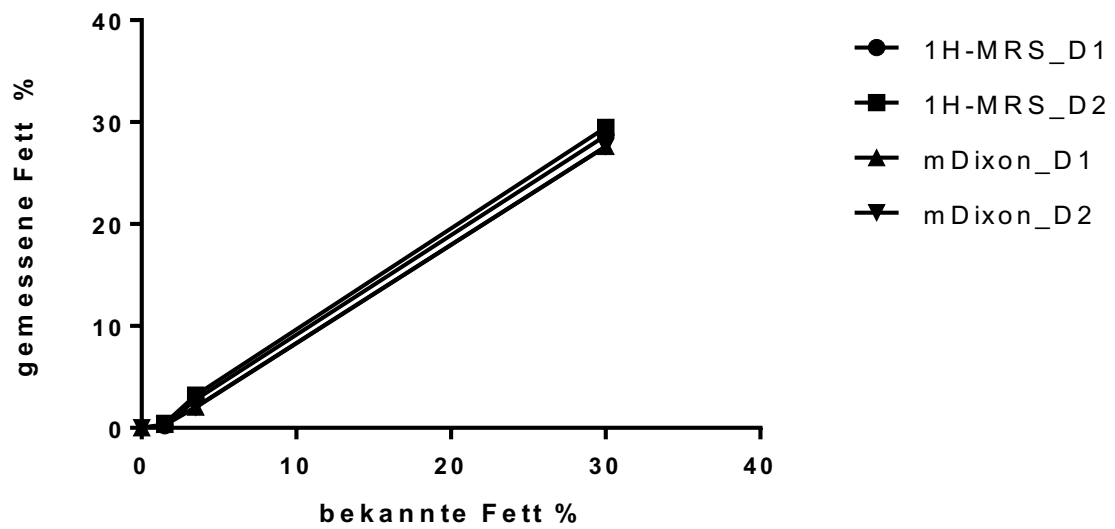


Diagramm 2: Korrelationen zwischen bekannten Fettwerten („Phantom“), ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen

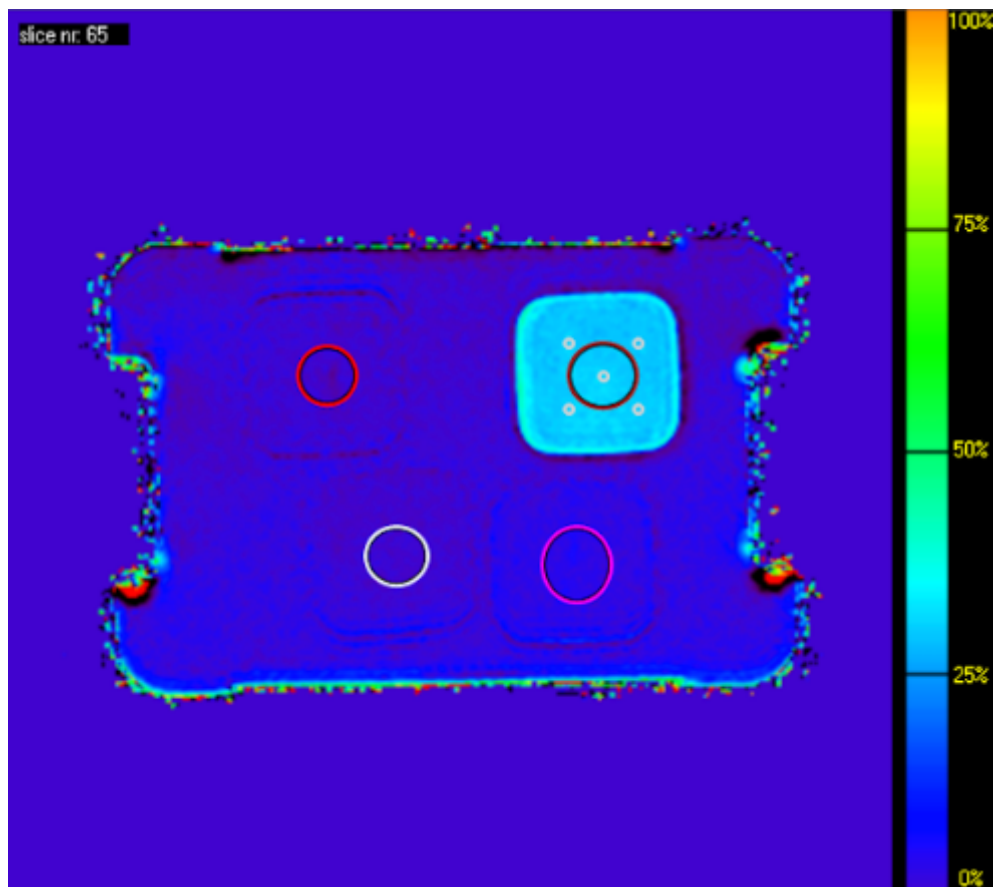


Abbildung 3: Fat Fraction Map der Phantome (oben links 0%, oben rechts 30%, unten links 1,5%, unten rechts 3,5% Fett)

3.2.1.2 Intrascanner-Reproduzierbarkeit

Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte, Differenzen der Mittelwerte, Standardabweichungen der Differenzen der Mittelwerte, sowie p-Werte der Äquivalenztests mittels TOST zwischen den Durchgängen der mDixon-Sequenzen und $^1\text{H-MRS}$. Für die mDixon-Sequenzen zeigt der Äquivalenztest keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Messungen. Für die $^1\text{H-MRS}$ konnte der gleiche Test die Äquivalenz nicht bestätigen. Beide Messverfahren zeigen jedoch starke Korrelationen zwischen den einzelnen Durchgängen mit p-Werten $< 0,001$. (Tabellen 7 und 8)

	Mittelwert	Differenz der Mittelwerte	Standard-abweichung der Differenz der Mittelwerte	p-Wert
mDixon				
Durchgang 1	7,51%	0,03%	0,03%	0,0001*
Durchgang 2	7,48%			
¹ H-MRS				
Durchgang 1	7,75%	-0,45%	0,25%	0,3616*
Durchgang 2	8,20%			

* bei 5% Äquivalenzintervall

Tabelle 6: Ergebnisse der Untersuchung der Intrascanner-Reproduzierbarkeit der mDixon und $^1\text{H-MRS}$ Sequenzen

Korrelationen zwischen wiederholten Messungen - $^1\text{H-MRS}$		
	$^1\text{H-MRS_D1}$	$^1\text{H-MRS_D2}$
$^1\text{H-MRS_D1}$		
Pearsons Korrelationskoeffizient		1,000
p-Wert		$<0,001$
$^1\text{H-MRS_D2}$		
Pearsons Korrelationskoeffizient	1,000	
p-Wert	$<0,001$	

Tabelle 7: Korrelation zwischen Durchgang 1 (D1) und Durchgang 2 (D2) der $^1\text{H-MRS}$

Korrelationen zwischen wiederholten Messungen - mDixon		
	mDixon_D1	mDixon_D2
mDixon_D1		
Pearsons Korrelationskoeffizient		1,000
p-Wert		<0,001
mDixon_D2		
Pearsons Korrelationskoeffizient	1,000	
p-Wert	<0,001	

Tabelle 8: Korrelation zwischen Durchgang 1 (D1) und Durchgang 2 (D2) der mDixon

3.2.2 PPS-Diab Studie

Das durchschnittliche Alter der Probandinnen betrug 36 ± 4 Jahre, die durchschnittliche Größe 167 ± 6 cm, das durchschnittliche Gewicht betrug $70,6 \pm 15,6$ kg, der durchschnittliche BMI $25,3 \pm 5,5$ kg/m². Bei 72 Probandinnen wurde während der letzten Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes diagnostiziert, 35 gehörten zur Kontrollgruppe ohne Gestationsdiabetes.

3.2.2.1 Vergleich der Leberfettbestimmung mittels mDixon und ¹H-MRS

Es lagen 87 ¹H-MRS und 98 mDixon-Sequenzen der Leber vor, sieben ¹H-MRS und eine mDixon-Sequenz mussten wegen mangelnder Auswertbarkeit aufgrund von Artefakten ausgeschlossen werden. Von 77 Probandinnen lagen sowohl eine ¹H-MRS als auch eine mDixon-Sequenz vor. Der prozentuale Fettanteil dieser 77 Probandinnen betrug durchschnittlich $1,78 \pm 4,85\%$ in der ¹H-MRS und $2,05 \pm 4,80\%$ in der mDixon-Sequenz.

Die ¹H-MRS und mDixon-Sequenzen zeigen eine exzellente Korrelation mit einem Pearsons Korrelationskoeffizienten von $R = 0,99$ ($p < 0,001$). Der Mittelwert der Differenzen zwischen beiden Messungen betrug $-0,27 \pm 0,77\%$ (95% CI: $-0,45\%$; $-0,10\%$). Somit ergab die Messung mittels mDixon-Sequenz im Durchschnitt einen leicht höheren Fettanteil als die mittels ¹H-MRS. Ein Äquivalenztest für die ¹H-MRS- und mDixon-Werte konnte die Äquivalenz der beiden Methoden bei 5% Abweichungstoleranz nicht bestätigen ($p = 0,977$).

Korrelation zwischen ^1H -MRS und mDixon der Leber

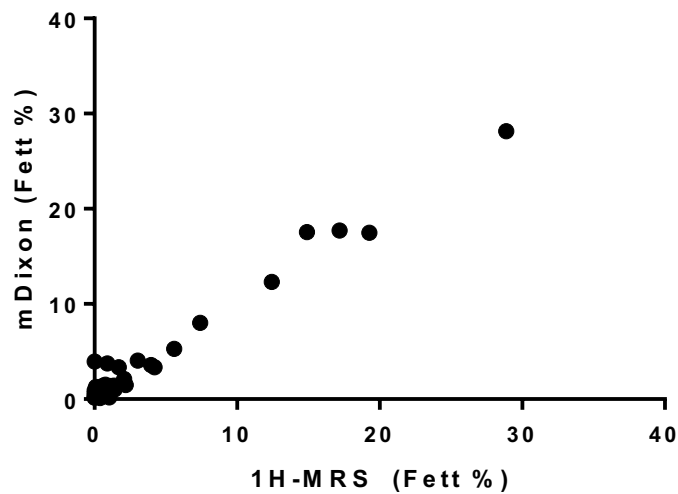


Diagramm 3: Korrelation zwischen Leberfettanteilen gemessen mit ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen

Abbildungen 4 und 5 zeigen jeweils die Fat Fraction Map und die Auswertung der Leberspektroskopie derselben Probandin. Die Fat Fraction Map ist eine farbkodierte Darstellung des aus der mDixon-Sequenz ermittelten Fettgehalts. Der vertikale Balken am rechten Rand zeigt welche Farbschattierung welchen Fettgehalten in Prozent entspricht.

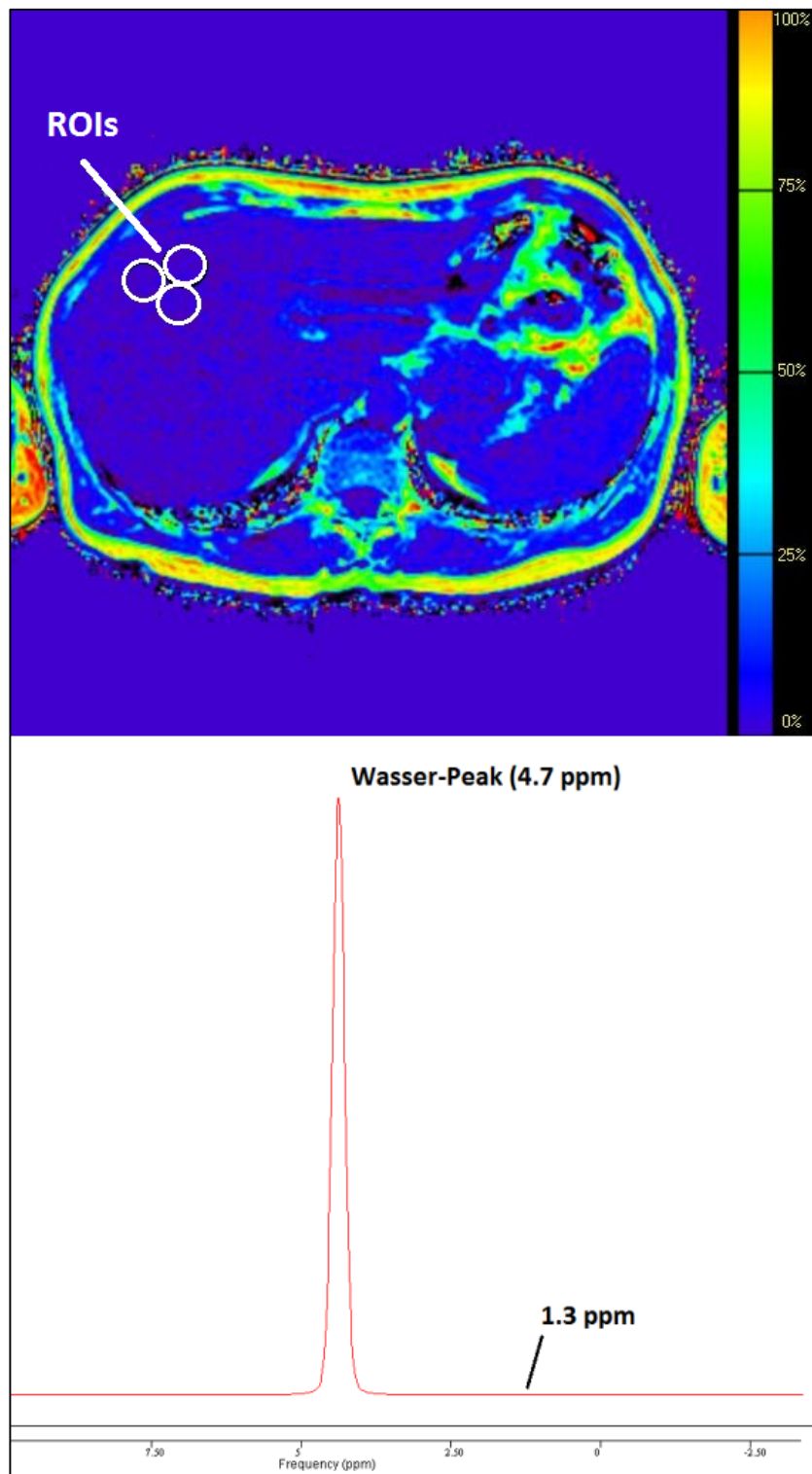


Abbildung 4: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS der Leber mittels *jMRUI* mit 0% Fett im Bereich der ROIs

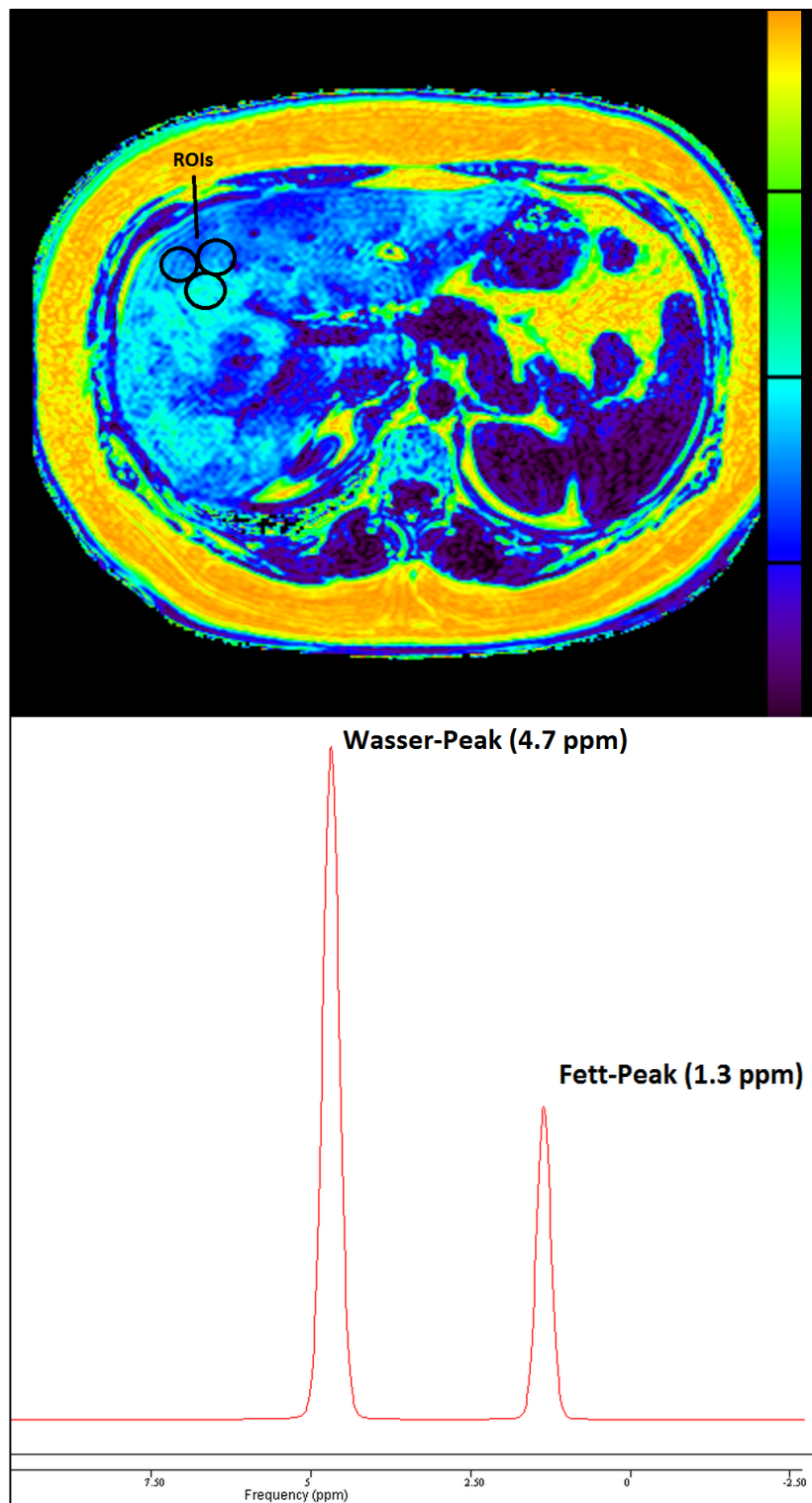


Abbildung 5: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS der Leber mittels *jMRUI* mit ca. 28,3% Fett im Bereich der ROIs

Abbildung 6 zeigt die Fat Fraction Map und die Auswertung einer Pankreasspektroskopie einer Probandin mit etwa 2% Pankreasfettgehalt.

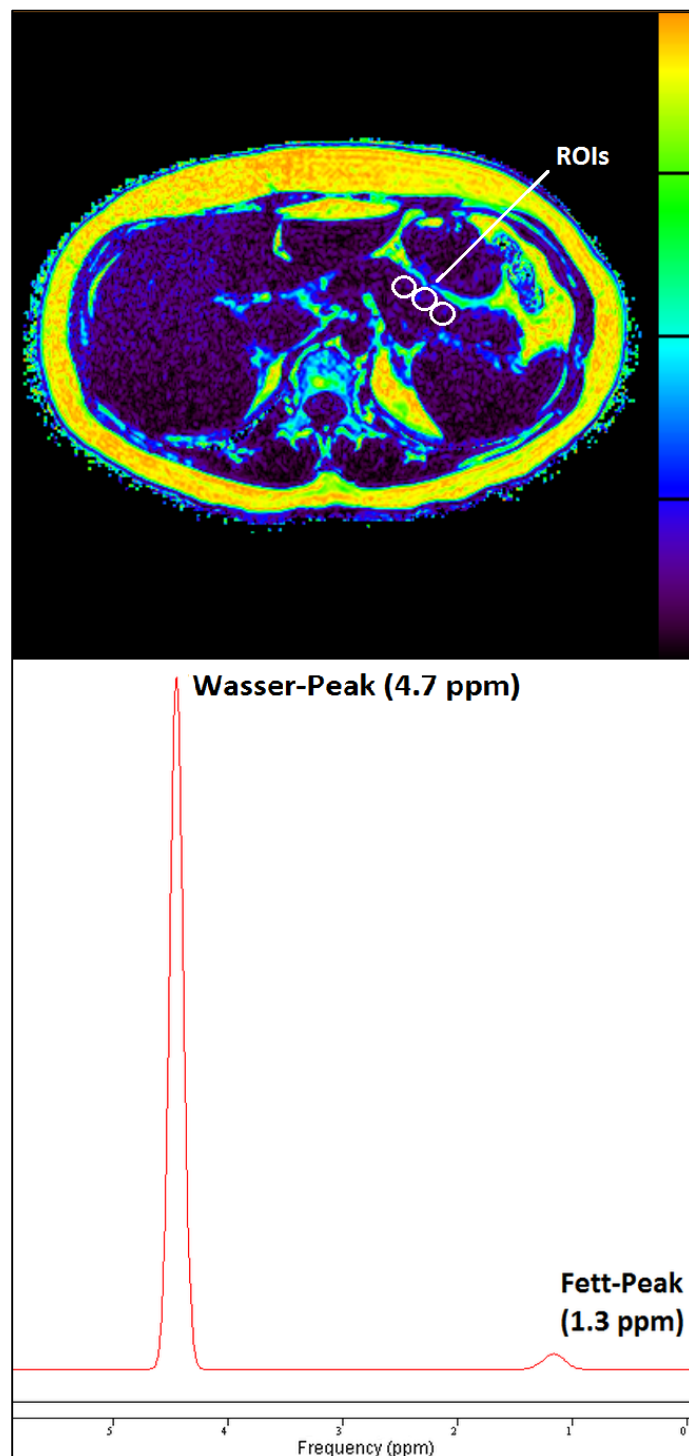


Abbildung 6: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des Pankreas mittels *jMRUI* mit etwa 2% Fett im Bereich der ROIs

3.2.2.3 Vergleich der Muskelfettbestimmung mittels mDixon und ^1H -MRS

M. soleus

Es lagen 99 ^1H -MRS und 93 mDixon-Sequenzen des *M. soleus* vor, vier ^1H -MRS mussten wegen mangelnder Auswertbarkeit aufgrund von Artefakten ausgeschlossen werden. Von 88 Probandinnen waren sowohl eine ^1H -MRS als auch eine mDixon-Sequenz vorhanden. Der durchschnittliche Fettanteil der ^1H -MRS betrug $6,06 \pm 3,08\%$, der mittels mDixon-Sequenz bestimmte Fettanteil betrug $6,07 \pm 2,21\%$.

Die Korrelation der ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen zeigt eine geringe, aber signifikante Korrelation mit einem Pearsons Korrelationskoeffizienten von $R = 0,21$ ($p < 0,05$). Ein Äquivalenztest für die ^1H -MRS- und mDixon-Werte konnte die Äquivalenz der beiden Methoden bei 5% Abweichungstoleranz nicht bestätigen ($p = 0,345$).

Die folgenden Abbildungen zeigen jeweils die Fat Fraction Map und die Auswertung einer Spektroskopie des *M. soleus* mit wenig (Abbildung 7) und viel (Abbildung 8) Muskelfettgehalt, sowie das Spektrum einer typischen wasserunterdrückten PRESS CHESS des *M. soleus* mit der Aufspaltung des Fettpeaks in EMCL und IMCL (Abbildung 9).

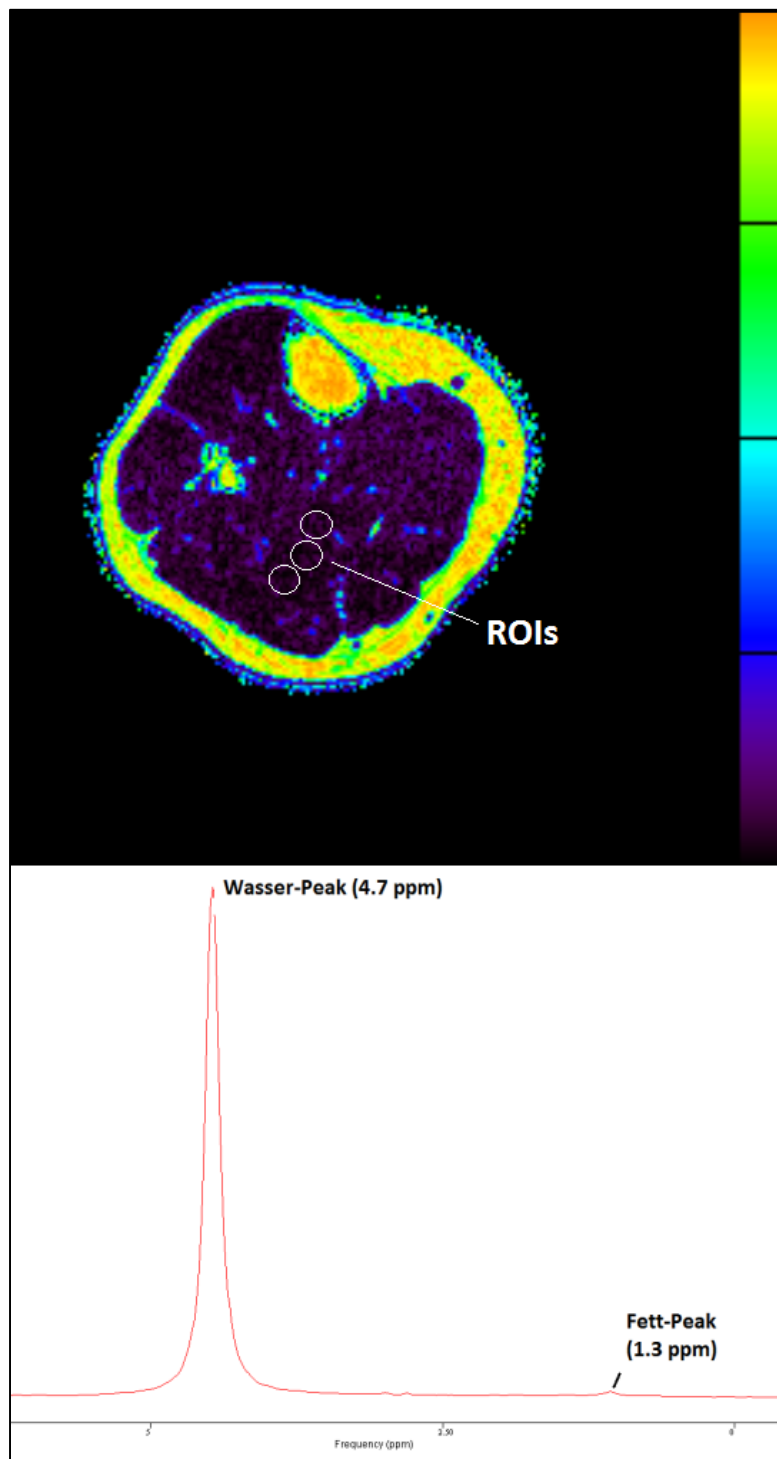


Abbildung 7: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des M. soleus mittels *jMRUI* mit etwa 1% Fettgehalt im Bereich der ROIs

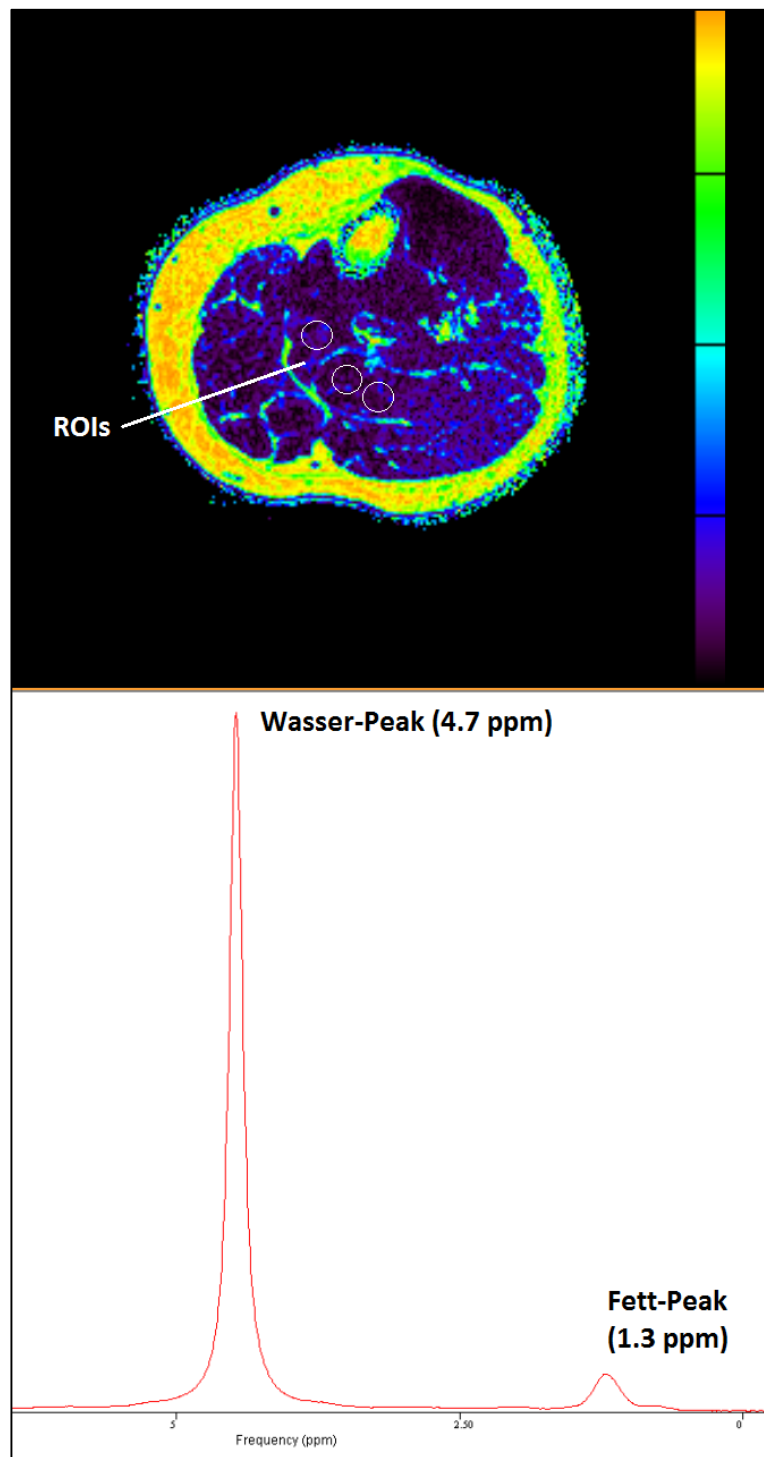


Abbildung 8: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des M. soleus mittels *jMRUI* mit etwa 10% Fettgehalt im Bereich der ROIs

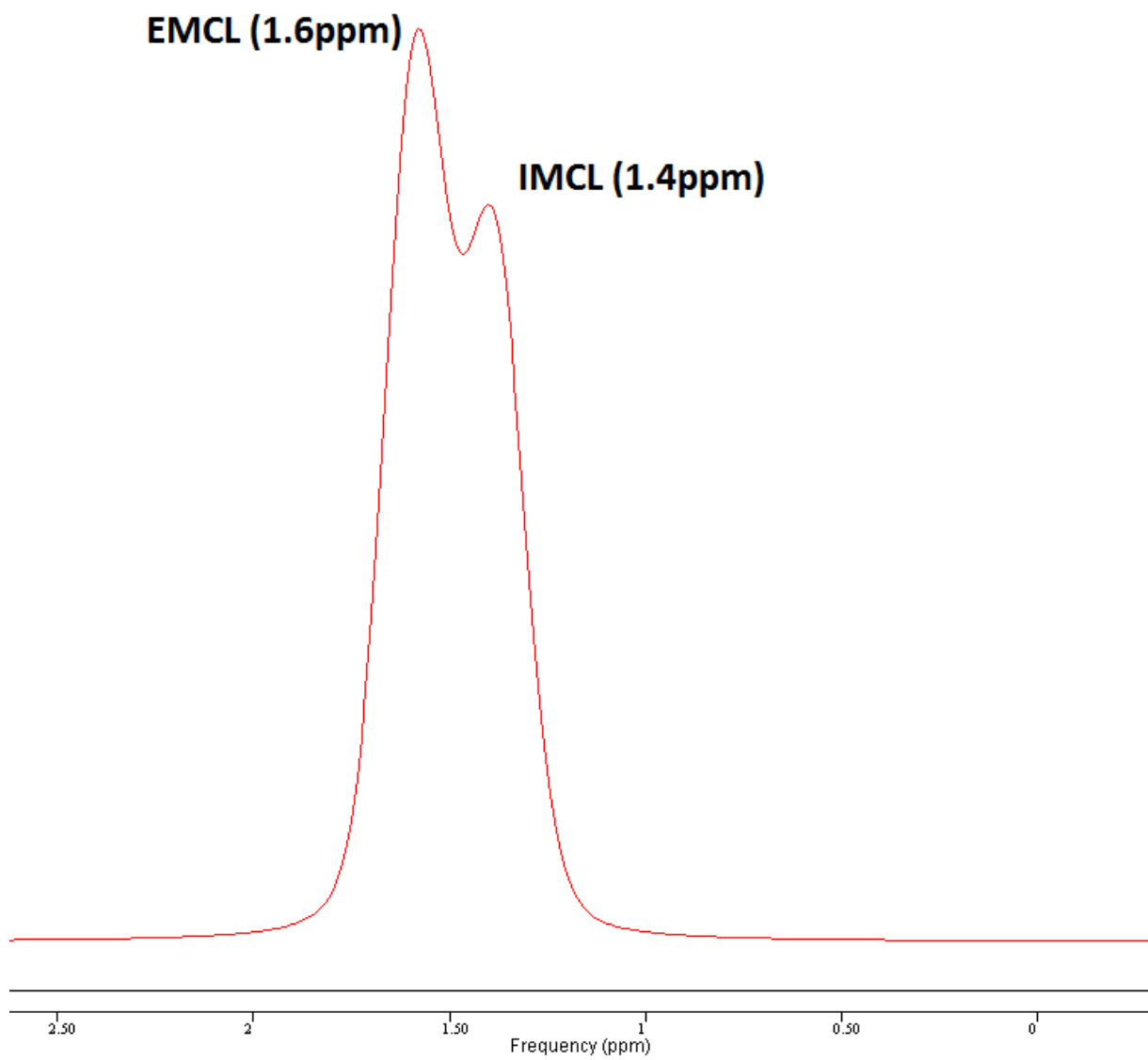


Abbildung 9: Spektrum einer typischen wasserunterdrückten PRESS CHESS des *M. soleus* mit der Aufspaltung des Fettpeaks in EMCL und IMCL

M. tibialis anterior

Es lagen 97 ^1H -MRS und 93 mDixon-Sequenzen des M. tibialis anterior vor, sechs ^1H -MRS mussten wegen mangelnder Auswertbarkeit aufgrund von Artefakten ausgeschlossen werden. Von 85 Probandinnen waren sowohl eine ^1H -MRS als auch eine mDixon-Sequenz vorhanden. Der durchschnittliche Fettanteil der ^1H -MRS betrug $4,35 \pm 3,16\%$, der mittels mDixon-Sequenz ermittelte Fettanteil betrug durchschnittlich $3,83 \pm 2,39\%$.

Die Korrelation der ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen zeigt eine geringe, gerade nicht signifikante Korrelation mit einem Pearsons Korrelationskoeffizienten von $R = 0,21$ ($p = 0,056$). Ein Äquivalenztest für die ^1H -MRS- und mDixon-Werte konnte die Äquivalenz der beiden Methoden bei 5% Abweichungstoleranz nicht bestätigen ($p = 0,789$).

Die folgenden Abbildungen zeigen jeweils die Fat Fraction Map und die Auswertung einer Spektroskopie des M. tibialis anterior mit wenig (Abbildung 10) und viel (Abbildung 11) Muskelfettgehalt, sowie das Spektrum einer typischen wasserunterdrückten PRESS CHESS des M. tibialis anterior mit der Aufspaltung des Fettpeaks in EMCL und IMCL (Abbildung 12).

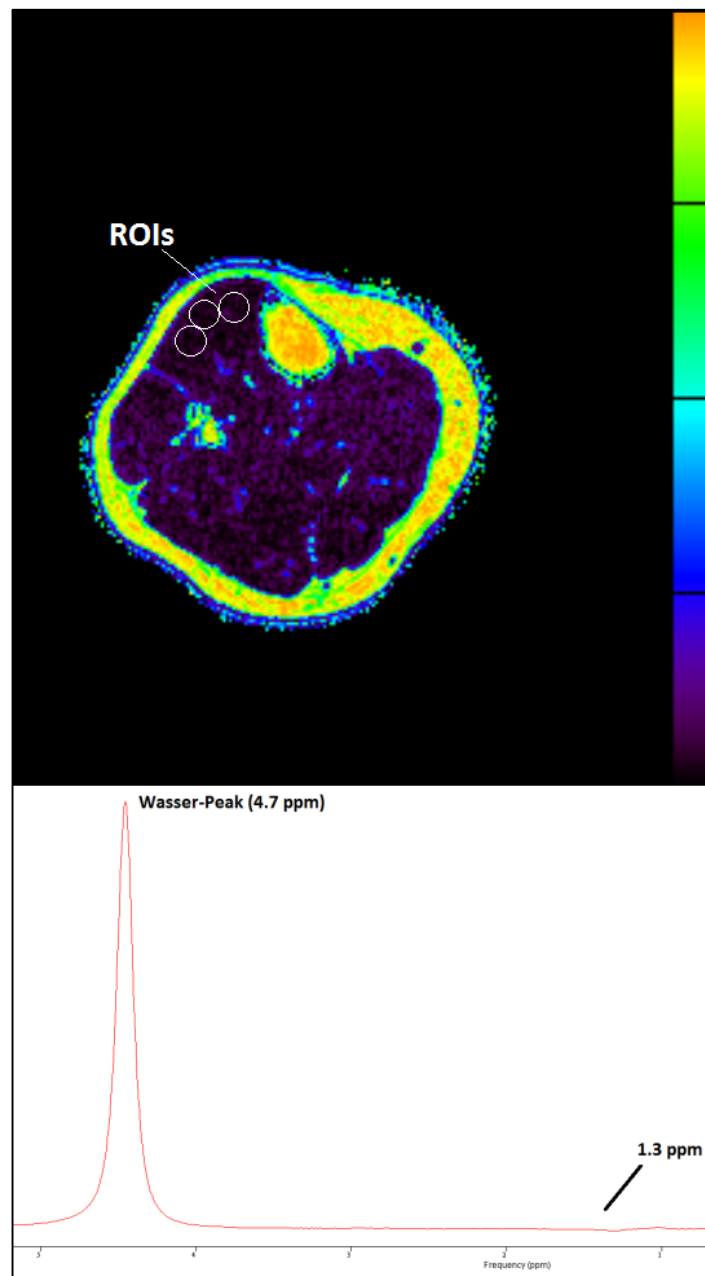


Abbildung 10: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des M. tibialis anterior mittels *jMRUI* mit etwa 3% Fettgehalt im Bereich der ROIs

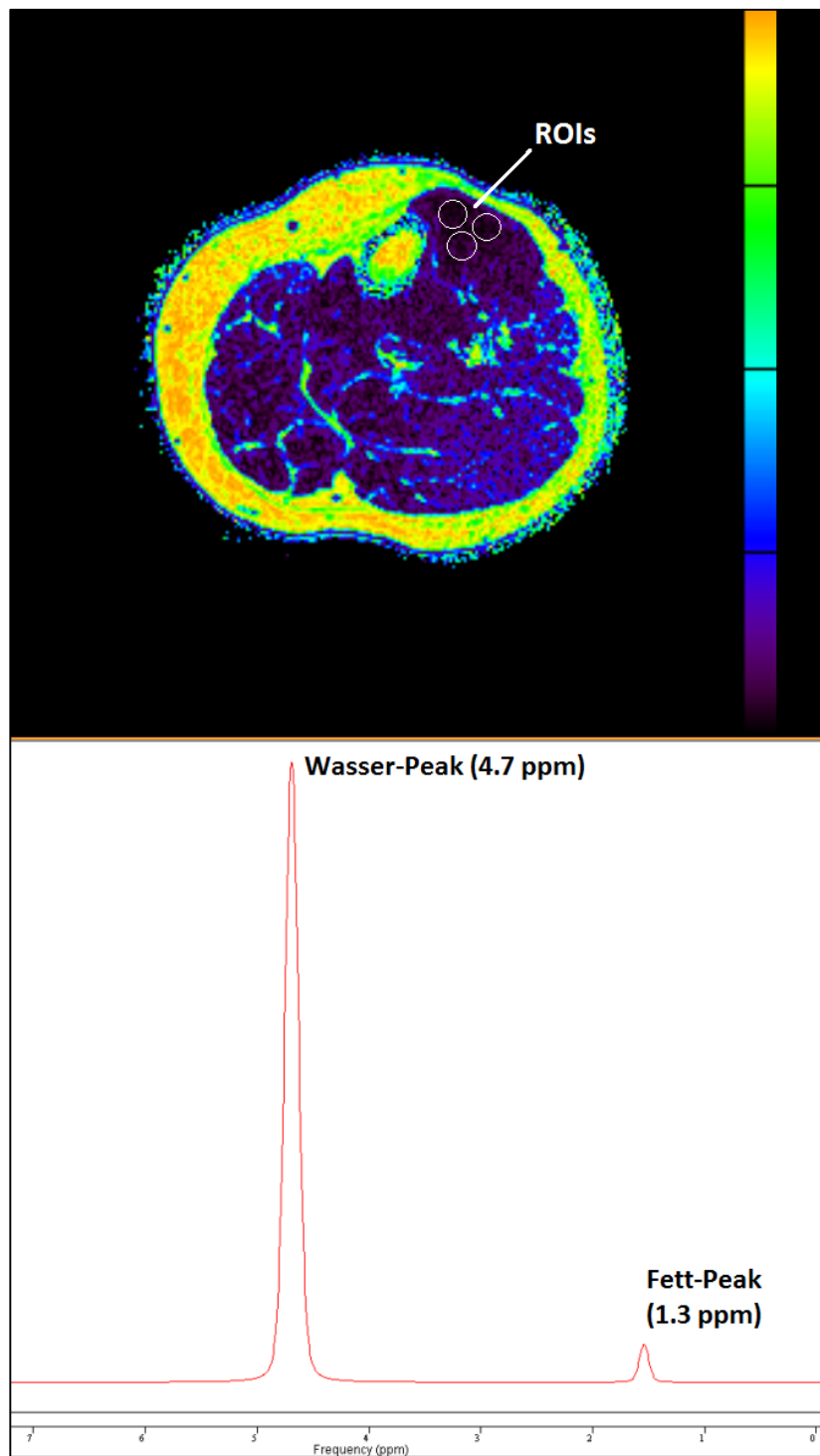


Abbildung 11: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des M. tibialis anterior mittels *jMRUI* mit etwa 10% Fettgehalt im Bereich der ROIs

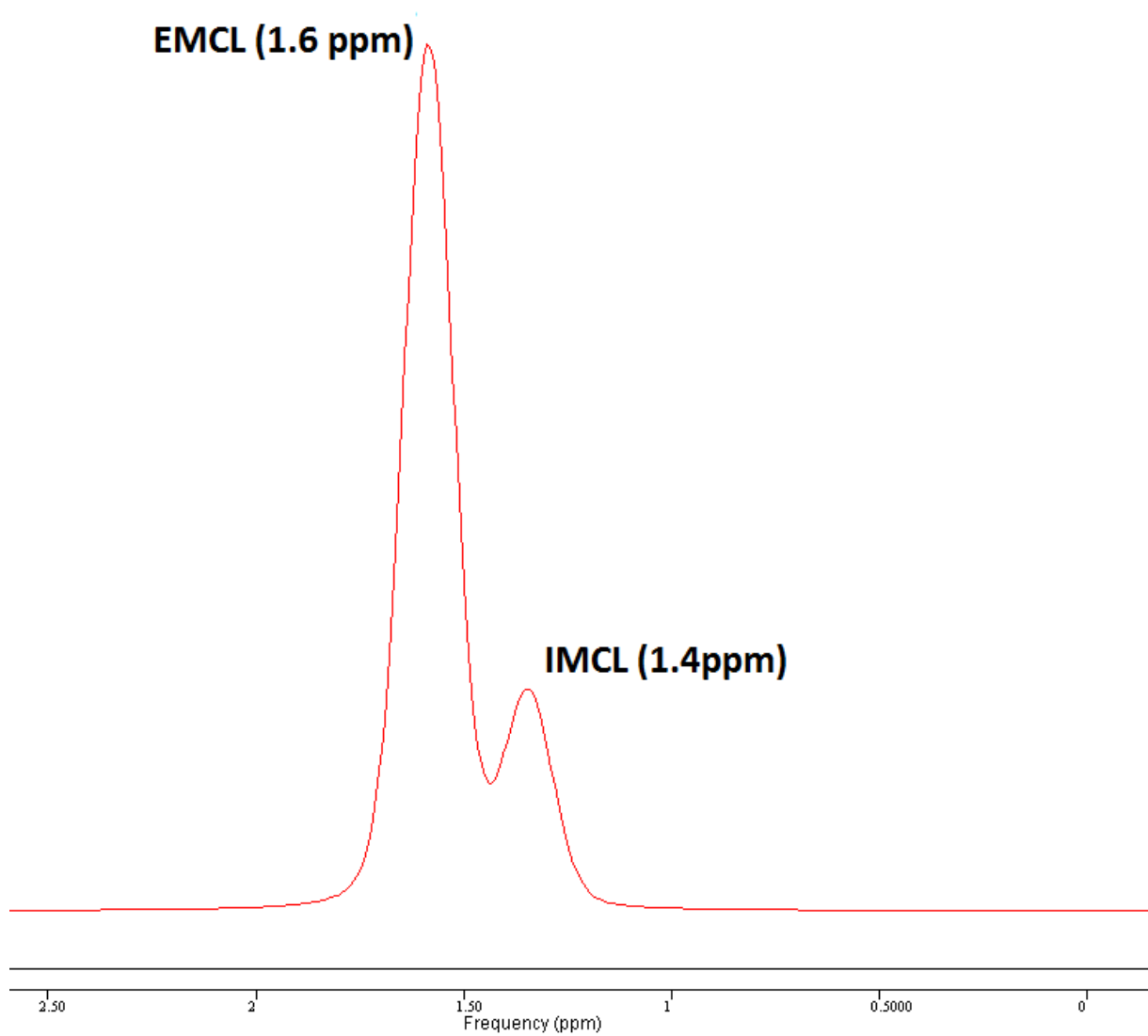


Abbildung 12: Spektrum einer typischen wasserunterdrückten PRESS CHESS des M. tibialis anterior mit der Aufspaltung des Fettpeaks in EMCL und IMCL

4 Diskussion

4.1 Ganzkörperfettquantifizierung

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Vergleichsstudie über die Ganzkörperfettquantifizierung mittels T1w- und mDixon-Sequenz verglich die gemessenen Werte, die Bildqualität, die Akquisitionszeit und die Intrascanner-Reproduzierbarkeit. Die Fettvolumenbestimmung mittels T1w und mDixon zeigte sehr gute Korrelationen zwischen den mit den unterschiedlichen Sequenzen gemessenen Fettkompartimenten (Gesamtfett: $R = 0,99$, subkutanes Fett: $R = 0,99$, viszerales Fett: $R = 0,94$). Ein Äquivalenztest zeigte bei 7,5% Abweichungstoleranz die Äquivalenz der beiden Methoden für alle untersuchten Kompartimente (Gesamtvolumen, Gesamtfettgehalt, prozentualer Fettgehalt, subkutanes Fettgewebe, viszerales Fettgewebe). Beide Methoden zeigten eine gute Intrascanner-Reproduzierbarkeit. Die Bildqualität der mittels mDixon generierten Bilder, besonders die Differenzierbarkeit von Fettgewebe, war in allen Kompartimenten außer dem Thorax signifikant besser als die der T1w Bilder ($p < 0,05$). Der Vergleich der Akquisitionszeiten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Sequenzen.

Diskussion der Methode

Die beiden verglichenen Sequenzen wurden bereits im Vorfeld gegen CT [41, 42], Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) [118] oder Fettquantifizierung mittels Autopsie [40, 43] validiert und von zahlreichen Arbeitsgruppen zur Fettquantifizierung verwandt. TE, TR und Flipwinkel wurden nach Abwägung der Akquisitionszeit und der SNR mit Unterstützung von *Philips* (Philips Healthcare, Best, Niederlande) gewählt und unterscheiden sich nicht maßgeblich von denen anderer Arbeitsgruppen, die T1w- [45, 46, 119, 120] oder Dixon-Sequenzen [61, 62, 121] genutzt haben. Im Unterschied zu vielen anderen Studien wurde nicht nur eine abdominelle Schicht oder das komplette Abdomen untersucht, sondern das gesamte Körperfett, von den Hand- bis zu den Sprunggelenken quantifiziert. Der Vorteil dieses Ansatzes ist, dass die ungleichmäßige Verteilung von Fett im Abdomen [122] nicht zur deutlichen Unter- oder Überschätzung des Fetts führen kann. Darüber hinaus erlaubt die Ganzkörperfettquantifizierung Aussagen über den Anteil des viszeralen Fetts am Gesamtkörperfett. Einige Studien argumentierten, dass die Fettverteilung auf Höhe des Umbilicus [123] oder des 4. Lendenwirbelkörpers [47, 124] eine gute Schätzung für das gesamte Abdomen liefert. Andere Studien konnten allerdings zeigen,

dass die Lokalisation des Umbilicus sehr unterschiedlich sein kann, je nach dem wie ein Proband auf dem Tisch liegt [28]. Thomas et al. untersuchten, wie sich die Anzahl der Schichten auf die Genauigkeit der Ergebnisse auswirkt und schlussfolgerten, dass nur eine Quantifizierung über mehrere Schichten genaue Ergebnisse liefert [125]. Ein Nachteil der Ganzkörperfettquantifizierung ist die resultierende lange Akquisitionszeit. Dies ist nicht nur zeit- und kostenintensiv in Bezug auf die Akquisition, sondern auch in Bezug auf die Auswertungszeit. Darüber hinaus führte die lange Akquisitionszeit bei zwei Probandinnen der PPS-Diab Studie zum Abbruch der Messung. Eine weitere Konsequenz des großen Scanbereichs war, dass die Probanden nach der Hälfte der Untersuchung umgelagert werden mussten. Dies führte zu einer Verlängerung der Akquisitionszeit um 4-5 Minuten. Um weder Lücken noch Überschneidungen zu generieren, wurde der Umbilicus als Orientierungspunkt gewählt. Neben der Akquisition war auch die Auswertung der Daten sehr zeitintensiv. Für die vorliegende Studie wurden trotz des hohen Zeitaufwands (75-105 Minuten pro Proband und Ganzkörper-Datensatz) alle Schichten manuell segmentiert. In den letzten Jahren wurde eine Reihe automatisierter Ansätze entwickelt, um die Auswertungszeit zu reduzieren. Ein Problem dieser automatisierten Ansätze ist, dass Darminhalt mit hyperintensem Signal, Fett in Knochenmark und Nierenbecken sowie Bewegungsartefakte das gemessene Fettvolumen verfälschen. Dies kann besonders bei schlanken Probanden zu großen prozentualen Unterschieden führen [28]. Trotz dieser Probleme zeigte sich in mehreren Studien eine gute Korrelation zwischen der manuellen und automatisierten Fettquantifizierung [63, 126, 127]. Demerath et al. hingegen fanden deutliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen der manuellen und automatisierten Quantifizierung [128].

Diskussion der Ergebnisse

Da immer mehr Studien die mDixon-Sequenz anstelle der T1w-Sequenz zur Ganzkörperfettquantifizierung nutzen [48, 61, 63], ergibt sich die Frage, ob die beiden Methoden gleichwertig sind und ob, z.B. bei longitudinalen Studien, die generierten Daten mit älteren, mittels T1w-Sequenz generierten, verglichen werden können. Der Vergleich der mittels T1w- und mDixon-Sequenz gemessenen Fettwerte für die unterschiedlichen Kompartimente zeigte keine signifikanten Unterschiede. Damit zeigt diese Studie, dass die Methoden gleichwertig und die Daten somit vergleichbar sind. Aktuell ist mir keine weitere Studie bekannt, die mDixon- mit T1w-Sequenzen in dieser Form vergleicht. Eine Studie von Silver et al. zeigte eine sehr gute Korrelation der mDixon-Sequenz mit DXA-basierter Fettquantifizierung, jedoch wurde das Gesamtfett von Thorax und Abdomen im Vergleich zur

DXA unterschätzt [118]. In einer Studie von Ludwig et al. zeigte sich ebenfalls eine gute Korrelation zwischen mDixon und Luftverdrängungsplethysmographie [129]. Die signifikant bessere Bildqualität der mDixon-Bilder wurde von einigen weiteren Studien bestätigt. Kullberg et al. beschrieben einen besseren Kontrast zwischen Fett und Wasser, was die manuelle sowie die automatische Segmentierung sowohl einfacher als auch genauer macht [130]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Vergleichsstudie. Le-Petross et al. verglichen die Bildqualität einer mDixon-Sequenz mit der einer gradient-echo-spectrally-selective-fat-suppression Technik und betonten ebenfalls die ausgezeichnete Bildqualität der mDixon-Sequenz [131]. Während in der Literatur teilweise längere Akquisitionszeiten für die mDixon-Sequenz beschrieben werden [90, 132], zeigt die vorliegende Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Akquisitionszeiten der beiden Sequenzen. Darüber hinaus wurde in der Vergleichsstudie die mDixon-Sequenz, im Gegensatz zur T1w-Sequenz, ohne Gap akquiriert (bei gleicher Schichtdicke), d.h. es wurden doppelt so viele Schichten akquiriert und somit die räumliche Auflösung in z-Richtung verbessert ohne die Akquisitionszeit zu erhöhen. Aktuelle Studien optimieren die Akquisitionszeit noch weiter, indem die mDixon-Sequenz in koronarer Schichtung akquiriert und axial rekonstruiert wird. Die T1w- und mDixon-Sequenzen zeigten eine exzellente Reproduzierbarkeit, welche in der Literatur sowohl für T1w- [46, 133] als auch mDixon-Sequenzen [118, 129, 130] bestätigt wird.

Limitierungen

Die vorliegende Studie hat einige Limitierungen. Aufgrund der Schichtdicke von 1cm werden die Ergebnisse durch Partialvolumeneffekte beeinträchtigt [37, 134]. Auch die Repositionierung nach der Hälfte der Untersuchung kann die Ergebnisse beeinflussen, da die genaue Position des Umbilicus, wie bereits erwähnt, davon abhängt wie der Proband auf dem Tisch liegt. Dies könnte sowohl zur Unter- als auch Überschätzung des Fettvolumens führen. Aufgrund der langen Akquisitionszeit fiel es manchen Probanden schwer ausreichend still zu liegen, was zu einigen Bewegungsartefakten führte. Diese können zur Fehlinterpretation der Fett/kein Fett-Grenze führen. Außerdem kann die Ganzkörperfettquantifizierung zu vielen Zufallsbefunden mit teilweise unnötiger weiterer Diagnostik führen [28].

Ausblick

Aufgrund der ausgezeichneten Differenzierung von Fettgewebe in Kombination mit der höheren räumlichen Auflösung und der Gleichwertigkeit mit der etablierten T1w-Sequenz ist die mDixon-Sequenz bestens geeignet für die Ganzkörperfettquantifizierung im Rahmen der

PPS-Diab Studie und anderen longitudinalen Studien sowie Querschnittstudien. Der nächste Schritt wäre die Validierung in größeren und diversifizierteren Probandenkollektiven. Darüber hinaus dürfte der hohe Kontrast, mit dem sich Fettgewebe darstellt, die Automatisierbarkeit der Auswertung weiter unterstützen und die Methode dabei besonders auch für große Kohorten attraktiv machen.

4.2 Fettquantifizierung in Leber, Pankreas und Muskeln

Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel der Phantomstudie war der Vergleich der Fettquantifizierung gleicher Volumina unterschiedlichen Fettgehalts mittels ^1H -MRS und mDixon sowie die Untersuchung der Intrascanner-Reproduzierbarkeit. Der Vergleich der gemessenen Werte (mDixon vs. Phantom und mDixon vs. ^1H -MRS) zeigte exzellente Korrelationen ($p < 0,001$). Die Intrascanner-Reproduzierbarkeit der mDixon-Sequenz konnte mittels eines Äquivalenztests demonstriert werden.

Im Rahmen der PPS-Diab Studie wurde die Fettquantifizierung in Leber, Pankreas, M. soleus und M. tibialis anterior verglichen. Für die Leber zeigte sich, wie auch in Studien von Peng et al. [53], McPherson et al. [54], Hussain et al. [77] und Irwan et al. [94], eine exzellente Korrelation ($R = 0,99$, $p < 0,001$). Die Äquivalenz der Methoden konnte jedoch nicht gezeigt werden, die mDixon-basierte Messung ergab im Schnitt einen um 0,3 Prozentpunkte höheren Fettanteil. Für das Pankreas zeigte sich keine signifikante Korrelation der beiden Methoden. Die Gesamtfettwerte für den M. soleus zeigten eine geringe, aber signifikante Korrelation; die des M. tibialis anterior eine geringe, gerade nicht mehr signifikante Korrelation. Im Mittel war der Fettanteil des M. soleus etwa 2 Prozentpunkte höher als im M. tibialis anterior.

Diskussion der Methode

In der Literatur werden hauptsächlich zwei Spektroskopie-Sequenzen beschrieben, die STEAM und die PRESS CHESS. Für die Leber und das Pankreas wurde die STEAM verwendet, da mehrere Studien zeigten, dass die PRESS die wahren Fettanteile der Leber häufig überschätzt und eine schlechtere Reproduzierbarkeit zeigt [135]. Aufgrund der höheren SNR [103] wurde bei der Muskelfettquantifizierung, ähnlich wie von vielen anderen Arbeitsgruppen [136-139], die PRESS gewählt und für die Differenzierung zwischen IMCL und EMCL die wasserunterdrückte PRESS CHESS Sequenz. Für die Festlegung der Voxelgröße mussten

einige Faktoren beachtet werden. Für die IMCL Bestimmung sollte das Voxel möglichst klein sein, um Kontaminierung durch Fettsepten zu minimieren, für die EMCL Quantifizierung sollte es möglichst groß sein, um die ungleichmäßige Verteilung von EMCL auszugleichen [137]. Andererseits steigt das EMCL disproportional zur Voxelgröße an [104]. Nach Abwägung dieser Faktoren wurde, ähnlich wie in anderen Studien [104, 139], eine Voxelgröße von $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$ gewählt. Bei der Auswahl der mDixon-Sequenz wurde mit 5° ein niedriger Flipwinkel gewählt, um die Überschätzung des Fettanteils im Vergleich zur ^1H -MRS zu minimieren [140]. Bei der Auswertung wurde darauf geachtet, die ROIs an in etwa die gleiche Position zu setzen wie die Voxel der Spektroskopien. Analog zu anderen Studien wurden drei ROIs gemessen und der Mittelwert gebildet [50].

Die Vor- und Nachteile der beiden Methoden kann man grob in drei Kategorien einteilen: 1. Datenakquisition, 2. Informationsgehalt der Daten und 3. Fehlerquellen der beiden Methoden.

Datenakquisition: Bei der ^1H -MRS muss das zu untersuchende Voxel schon zum Zeitpunkt der Akquisition festgelegt werden [90], was besonders bei kleinen, nicht immer gleich geformten Organen wie dem Pankreas zu Problemen führen kann. Trotz seiner retroperitonealen Lage ist das Pankreas atemverschieblich, was sowohl für die Planung der Spektroskopie als auch für die Sequenz selbst eine Atemanhaltephase notwendig macht. Da Probanden häufig unterschiedlich tief einatmen, kann es trotz richtiger Platzierung während der Planung zur Kontamination durch umliegendes Fettgewebe oder Blutgefäße kommen [28, 37, 97, 117]. Darüber hinaus ist die Auswertung der ^1H -MRS deutlich aufwändiger als die der mDixon-Sequenz [34, 141]. Bei sehr übergewichtigen Probanden tritt bei beiden Methoden das Problem auf, dass die begrenzte Öffnungsfläche des MRTs dazu führt, dass sie samt Spule nicht mehr ausreichend Platz haben.

Informationsgehalt der Daten: Ein Vorteil der mDixon-Sequenz liegt darin, dass sie im Gegensatz zur ^1H -MRS (ca. $3\text{-}4\text{cm}^3$) ein ganzes Organ/einen ganzen Muskel (Leber etwa $800\text{-}1000\text{cm}^3$) abdeckt und so neben anatomischen Informationen auch eine Aussage über die Fettverteilung in einem Organ erlaubt [58, 132]. Dies ist besonders interessant, wenn man eine inhomogene Fettverteilung erwartet. Hier ist die Datenlage nicht eindeutig, für das Pankreas zum Beispiel gibt es sowohl Studien, die eine inhomogene [21, 100] als auch solche, die eine homogene [97, 142] Fettverteilung fanden. Bei inhomogener Fettverteilung würde die ^1H -MRS potentiell zu Stichprobenfehlern führen.

Fehlerquellen: Im Vergleich zur ^1H -MRS, dem MRT-Referenzstandard, überschätzen mDixon-Sequenzen den Fettgehalt der Leber um 3-5%, was laut Livingstone et al. aber auch am *PRIDE Research* Algorithmus liegen kann [93]. Peng et al. beschreiben das Gegenteil, in ihrer Untersuchung unterschätzte die mDixon-Sequenz den Fettanteil im Vergleich zur ^1H -MRS [53]. Ein weiterer Nachteil der mDixon-Sequenzen ist deren höheres unteres Limit für die Fettdetektion. Sie sind somit für gesunde Vergleichskollektive mit niedrigen Fettanteilen sowie für die Detektion kleiner Veränderungen bei follow-up Studien weniger geeignet [93]. Auch ist bei der Muskelfettquantifizierung im Gegensatz zur ^1H -MRS keine Differenzierung zwischen IMCL und EMCL möglich.

Zwei weitere mögliche Fehlerquellen sind Magnetfeldinhomogenitäten und Bewegungsartefakte [87, 143]. mDixon-Sequenzen werden als weniger anfällig gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten beschrieben [34], da diese Wasser und Fett gleichermaßen betreffen und sich somit beim Bilden des Quotienten ausgleichen würden [58]. Auch scheinen mDixon-Sequenzen weniger anfällig gegenüber Bewegungsartefakten zu sein, was besonders bei übergewichtigen Patienten und Kindern, die Schwierigkeiten mit längeren Atemkommandos haben, vorteilhaft ist [34].

Im Lichte der beschriebenen Vor- und Nachteile haben einige Autoren die ^1H -MRS für die Untersuchung von Leber und Muskeln und die mDixon-Sequenz für das Pankreas empfohlen [19, 89].

Diskussion der Ergebnisse

Die Phantomstudie zeigte eine exzellente Korrelation zwischen der mDixon-Sequenz und ^1H -MRS ($R = 0,999$) sowie mit den bekannten Fettanteilen ($R = 0,999$). Dieses Ergebnis wurde von vielen anderen Studien bestätigt [76, 90, 93]. Weiterhin zeigte sich eine exzellente Intrascanner-Reproduzierbarkeit der mDixon-Sequenz. Eine Reihe weiterer Arbeiten konnte vergleichbare Ergebnisse zeigen [34, 50, 76].

Der Vergleich der ^1H -MRS und mDixon zur Bestimmung des Leberfettgehalts zeigte eine exzellente Korrelation ($R = 0,99$, $p < 0,001$), die Methoden waren jedoch nicht äquivalent. Eine ähnliche systematische Überschätzung des Leberfettanteils wurde auch in vielen anderen Studien beschrieben. Ishizaka et al. beschrieben ein Überschätzen des Fettanteils bei Leberfettanteilen unter 6,25% und erklärten dies durch „Grundrauschen“, welches den mittels mDixon bestimmten Fettanteil erhöht [76]. Kim et al. zeigten ebenfalls eine exzellente

Korrelation der beiden Methoden, aber Unterschiede in den absoluten Werten und empfohlen daher die Einführung Protokoll-spezifischer Grenzwerte für „normales“ Leberfett [65].

Für das Pankreas zeigte sich keine gute Korrelation der beiden Methoden, mögliche Gründe wurden bereits diskutiert. Begovatz et al. berichten ebenfalls von einer Diskrepanz zwischen ^1H -MRS-Messungen und anderen MRT-basierten Methoden [21].

Der im Schnitt um etwa zwei Prozentpunkte höhere Fettanteil des M. soleus gegenüber dem M. tibialis anterior wird von anderen Studien bestätigt und kann dadurch erklärt werden, dass der M. tibialis anterior ein Muskel mit niedriger glykolytischer Aktivität ist [1]. Da mittels mDixon-Sequenz nicht zwischen IMCL und EMCL unterschieden werden kann, können nur die Gesamtfettanteile verglichen werden. Hier sind die Korrelationen für beide Methoden schlecht. Noble et al. beschrieben ähnliche Ergebnisse. Sie verglichen unterschiedliche Dixon-Sequenzen mit der ^1H -MRS. Während die Korrelation bei in vitro Studien sehr gut ist, zeigen in vivo Studien signifikante Unterschiede für alle untersuchten Dixon-Sequenzen [140]. Es gibt mehrere mögliche Gründe für diese Ergebnisse. Zum einen ist es schwierig und manchmal unmöglich, das Voxel so zu platzieren, dass keine Fettsepten zwischen einzelnen Muskelfaserbündeln miteingeschlossen sind. Dies ist bei übergewichtigen Probanden, deren Muskeln mit mehr Fettsepten durchzogen sind, besonders schwierig [144]. Auch haben übergewichtige Probanden mehr EMCL, was dazu führt, dass die beiden Peaks in der ^1H -MRS zwar noch gut sichtbar sind, sich aber so überlappen, dass die akkurate Quantifizierung nur noch schwer möglich ist [1]. In manchen Fällen überlappt das große EMCL-Signal das IMCL-Signal komplett. Szczepaniak et al. beschrieben ferner eine schlechtere Reproduzierbarkeit der EMCL Messung bei übergewichtigen Probanden, was ebenfalls zu verfälschten Gesamtfettwerten führen kann [80]. Ein weiteres Problem ist die Form des EMCL peaks. Während das IMCL Signal mittels Gauß- oder Lorentz-Verteilung angenähert werden kann, ist dies für das EMCL Signal deutlich schwieriger [137], was wiederum die Quantifizierung ungenauer macht. Des Weiteren ist EMCL im Gegensatz zu IMCL im Muskel unregelmäßig verteilt, was schon bei minimalen Abweichungen der ROI-Position oder -Größe die Korrelation mit ^1H -MRS Werten verschlechtert [7]. Aufgrund der Schwierigkeiten, die die Anwesenheit von EMCL für die Gesamtfett- und IMCL-Quantifizierung mit sich bringt, beschrieben Machann et al. EMCL als „Störsignal“ [7] und Boesch et al. argumentierten, dass EMCL nicht mittels ^1H -MRS gemessen werden sollte [144].

Limitierungen

Die vorliegende Studie unterliegt einigen Limitierungen. Erstens, um den Fettanteil als Fett/Wasser-Quotient angeben zu können, wird angenommen, dass das Verhältnis zwischen nicht-fetthaltiger Trockenmasse und Wasser konstant ist [73]. Zweitens kann eine dual-echo Dixon nicht unterscheiden, ob der prozentual größte Anteil Wasser oder Fett ist. Um die Sequenz wie in der vorliegenden Studie zu nutzen, wurde angenommen, dass Wasser immer den größten Anteil an einem untersuchten Gewebe hat. Diese Annahme wird von vielen Studien unterstützt [72, 145-147]. Drittens wurde keine T2-Relaxations-Korrektur durchgeführt. Ishizaka et al. argumentieren, dass diese zumindest ab einem Fettgehalt von 6,25% nur einen kleinen Einfluss hat [76]. Darüber hinaus korrigiert die für diese Studie verwendete mDixon-Sequenz nicht für T2*-Effekte (siehe 1.2.4) [75]. Diese scheinen aber nur bei erhöhten Ferritin-Werten in der Leber eine Rolle zu spielen [148]. Viertens, in der Leber wurde die Vergleichbarkeit der ¹H-MRS und mDixon sowie die Reproduzierbarkeit nur in Segment VII gemessen, theoretisch wären schlechtere Ergebnisse in anderen Segmenten möglich [72]. Fünftens, ein Teil der sehr übergewichtigen Probandinnen, bei denen entsprechend höhere Fettanteile erwartet werden könnten, passten mit der Abdomen-Spule nicht in das MRT. Daher kann nicht beurteilt werden, ob die ausgezeichnete Korrelation auch bei hohen Fettanteilen besteht. Letztens, IMCL-Anteile und somit auch der Gesamtfettanteil in Muskeln hängt sowohl von der körperlichen Belastung der vorangegangenen Tage als auch von der Ernährung ab [117]. Auch wenn die Probandinnen gebeten wurden, in den 3 Tagen vor der Untersuchung große körperliche Anstrengungen zu meiden, war dies ebenso wenig wie die Ernährung kontrollierbar.

Ausblick

Die mDixon-Sequenz ist eine hervorragende Methode zur Fettquantifizierung in der Leber und dem Pankreas, insbesondere, da sie auch Rückschlüsse auf die Fettverteilung zulässt und eine kleine Organgröße kein Hindernis darstellt. Das macht sie zur idealen Methode der Fettquantifizierung in der PPS-Diab Studie und weiteren Studien, die den prozentualen Fettgehalt von Organen oder anderen Geweben untersuchen wollen. Aufgrund des steigenden Interesses an nicht-invasiver Fettquantifizierung ist ein weiterer Zuwachs an Studien zu erwarten, die mDixon-Sequenzen nutzen.

Um den Stellenwert der mDixon-Sequenz in der Muskelfettquantifizierung zu bestimmen, sind weitere Studien unter kontrollierteren Bedingungen bezüglich der Bewegung und Ernährung vor der Untersuchung notwendig. Es kann aber angenommen werden, dass, besonders bei stark

übergewichtigen Patienten die mDixon-Sequenz den Vorteil hat, dass die Platzierung mehrerer ROIs und die Mittelwertbildung Kontaminationseffekte durch Fettsepten reduzieren kann, die bei der Single-Voxel ^1H -MRS ein Problem darstellen.

5 Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie ist heute die Standardmethode für die nichtinvasive Fettquantifizierung in Organen und Muskeln und bietet den genauesten Einblick in die Fettverteilung im Körper. Vor dem Hintergrund der steigenden Adipositas-Prävalenz und der Vielzahl damit verbundener Erkrankungen steigt die Notwendigkeit einer nicht-invasiven und verlässlichen Methode der Fettquantifizierung. Da sowohl Übergewicht als auch Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 nun auch schon im Kindesalter auftreten ist eine Methode, die frei von ionisierender Strahlung ist, besonders wichtig. Technische Fortschritte in der MRT-Technik erlaubten die Weiterentwicklung der Dixon-Methode, so dass sie nun eine schnelle und qualitativ hochwertige Bildakquisition erlaubt und auf vielen Scannern verfügbar ist.

Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, dass die Dixon-basierte Fettquantifizierung mit den bisherigen MRT-Referenzstandards vergleichbare Ergebnisse liefert und weitere Vorteile hat. Um dies zu zeigen, wurden zwei unterschiedliche Studien entworfen. Zum einen wurde die mDixon Ganzkörperfettquantifizierung, also die Untersuchung der Fettverteilung im Körper, bei zehn gesunden Probanden mit der T1w-Sequenz verglichen („Vergleichsstudie“). Hierbei wurden auch die Bildqualität auf einer visuellen Analogskala untersucht und die Akquisitionszeiten verglichen. Im Anschluss wurde mittels mDixon die Ganzkörperfettquantifizierung bei den Probandinnen der PPS-Diab Studie durchgeführt. Zum anderen wurde die Dixon-basierte Organfettquantifizierung, also die Bestimmung des prozentualen Fettanteils eines Volumens, mit der ^1H -MRS verglichen. Dies wurde sowohl bei Phantomen mit bekanntem Fettanteil („Phantomstudie“) als auch in der Leber, dem Pankreas, dem M. soleus und dem M. tibialis anterior bei den Probandinnen der PPS-Diab Studie durchgeführt. Im Rahmen der Vergleichs- und Phantomstudie wurde auch die Intrascanner-Reproduzierbarkeit untersucht.

Die Fettvolumenbestimmung mittels T1w und mDixon zeigte sehr gute Korrelationen zwischen den mit den unterschiedlichen Sequenzen gemessenen Fettkompartimenten (Gesamtfett: $R = 0,99$, subkutanes Fett: $R = 0,99$, viszerales Fett: $R = 0,94$). Ein Äquivalenztest zeigte bei 7,5% Abweichungstoleranz die Äquivalenz der beiden Methoden für alle untersuchten Kompartimente. Die Bildqualität, besonders die Differenzierbarkeit von Fettgewebe, der mittels mDixon generierten Bilder war signifikant besser als die der T1w Bilder (T1w: $3,5 \pm 0,5$; mDixon: $4,4 \pm 0,7$). Beide Methoden zeigten eine gute Intrascanner-Reproduzierbarkeit. Der Vergleich der Akquisitionszeiten ergab keinen signifikanten Unterschied.

Die Phantomstudie zeigte eine exzellente Korrelation zwischen den Werten der mDixon und ^1H -MRS ($R = 0,999$), ein Äquivalenztest demonstrierte die hohe Intrascanner-Reproduzierbarkeit der mDixon. Der Vergleich der Leberfettanteile der PPS-Diab Probandinnen zeigte ebenfalls eine exzellente Korrelation ($R = 0,99$), jedoch eine leichte Überschätzung des Fettanteils durch die mDixon im Vergleich zur ^1H -MRS. Während die Platzierung des Voxels für die ^1H -MRS im Pankreas aufgrund dessen Form und Größe problematisch war, stellte sich die mDixon als gute Alternative zur Fettquantifizierung dar. Die Korrelation der beiden Methoden bei der Muskelfettbestimmung war gering, dies lässt sich am wahrscheinlichsten durch Kontamination des ^1H -MRS Voxels durch umliegende Fettsepten und hohe EMCL Anteile (der größtenteils übergewichtigen Probandinnen) erklären. Die Anwendbarkeit zur Fettquantifizierung in Muskeln muss daher in weiteren Studien, mit kontrollierteren Bedingungen, untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die mDixon-Sequenz eine hervorragende Methode zur Fettquantifizierung in der Leber und dem Pankreas ist, insbesondere, da sie auch Rückschlüsse auf die Fettverteilung zulässt und eine kleine Organgröße kein Hindernis darstellt. Bei der Untersuchung der Fettverteilung im Körper profitiert man von der ausgezeichneten Differenzierbarkeit von Fett und der damit genaueren, zukünftig leichter automatisierbaren Quantifizierung verschiedener Kompartimente. Die mDixon-Sequenz stellt somit eine interessante Alternative für die Fettquantifizierung dar. Aufgrund des steigenden Interesses an nicht-invasiver Fettquantifizierung ist ein weiterer Zuwachs an Studien zu erwarten, die die mDixon-Sequenz nutzen.

6 Literaturverzeichnis

1. Thomas, E.L., et al., *Whole body fat: content and distribution*. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc, 2013. **73**: p. 56-80.
2. WorldHealthOrganization, *Obesity and overweight*. Geneva: WHO, 2014, 2014.
3. Lettner, A. and M. Roden, *Ectopic fat and insulin resistance*. Current diabetes reports, 2008. **8**(3): p. 185-191.
4. Sparrow, D., et al., *Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study*. Diabetes, 1986. **35**(4): p. 411-415.
5. Goodpaster, B.H., et al., *Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women*. Diabetes Care, 2003. **26**(2): p. 372-379.
6. Despres, J.P., *Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome*. Nutrition, 1993. **9**(5): p. 452-459.
7. Machann, J., et al., *Diagnostic imaging in obesity*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. **27**(2): p. 261-277.
8. Koska, J., et al., *Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(2): p. 295-302.
9. DeNino, W.F., et al., *Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women*. Diabetes Care, 2001. **24**(5): p. 925-932.
10. Gastaldelli, A., et al., *Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects*. Gastroenterology, 2007. **133**(2): p. 496-506.
11. Lomonaco, R., et al., *Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2012. **55**(5): p. 1389-1397.
12. Zoico, E., et al., *Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue level*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010. **65**(3): p. 295-299.
13. Weiss, R., et al., *Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning*. Lancet, 2003. **362**(9388): p. 951-957.
14. Tiikkainen, M., et al., *Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes*. Obes Res, 2002. **10**(9): p. 859-867.

15. Thamer, C., et al., *High visceral fat mass and high liver fat are associated with resistance to lifestyle intervention*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(2): p. 531-538.
16. Machann, J., et al., *Intramyocellular lipids and insulin resistance*. Diabetes Obes Metab, 2004. **6**(4): p. 239-248.
17. Krssak, M., et al., *Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study*. Diabetologia, 1999. **42**(1): p. 113-116.
18. Tushuizen, M.E., et al., *Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2007. **30**(11): p. 2916-2921.
19. Heni, M., et al., *Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study*. Diabetes Metab Res Rev, 2010. **26**(3): p. 200-205.
20. van der Zijl, N.J., et al., *Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. 459-467.
21. Begovatz, P., et al., *Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans*. Diabetologia, 2015: p. 1-10.
22. Wells, J. and M. Fewtrell, *Measuring body composition*. Archives of Disease in Childhood, 2006. **91**(7): p. 612-617.
23. Heymsfield, S.B., et al., *A radiographic method of quantifying protein-calorie undernutrition*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1979. **32**(3): p. 693-702.
24. Borkan, G.A., et al., *Assessment of abdominal fat content by computed tomography*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1982. **36**(1): p. 172-177.
25. Birnbaum, B.A., et al., *Multi-Detector Row CT Attenuation Measurements: Assessment of Intra-and Interscanner Variability with an Anthropomorphic Body CT Phantom I*. Radiology, 2007. **242**(1): p. 109-119.
26. Staten, M., W. Totty, and W. Kohrt, *Measurement of fat distribution by magnetic resonance imaging*. Investigative Radiology, 1989. **24**(5): p. 345-349.
27. Guiu, B., et al., *Quantification of liver fat content: comparison of triple-echo chemical shift gradient-echo imaging and in vivo proton MR spectroscopy*. Radiology, 2009. **250**(1): p. 95-102.
28. Thomas, E.L., et al., *Whole body fat: content and distribution*. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 2013. **73**: p. 56-80.
29. Eggers, H. and P. Bornert, *Chemical shift encoding-based water-fat separation methods*. J Magn Reson Imaging, 2014. **40**(2): p. 251-268.
30. Hood, M.N., et al., *Chemical shift: the artifact and clinical tool revisited*. Radiographics, 1999. **19**(2): p. 357-371.

31. Artz, N.S., et al., *Reproducibility of MR - based liver fat quantification across field strength: Same - day comparison between 1.5 T and 3T in obese subjects*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2015. **42**(3): p. 811-817.
32. de Bazelaire, C.M., et al., *MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results I*. Radiology, 2004. **230**(3): p. 652-659.
33. Bernstein, M.A., K.F. King, and X.J. Zhou, *Handbook of MRI pulse sequences*. 2004: Elsevier.
34. Kovanlikaya, A., et al., *Fat quantification using three-point dixon technique: in vitro validation*. Acad Radiol, 2005. **12**(5): p. 636-639.
35. Dixon, W.T., *Simple proton spectroscopic imaging*. Radiology, 1984. **153**(1): p. 189-194.
36. Brateman, L., *Chemical shift imaging: a review*. American Journal of Roentgenology, 1986. **146**(5): p. 971-980.
37. Hu, H.H., K.S. Nayak, and M.I. Goran, *Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging*. Obes Rev, 2011. **12**(5): p. E504-E515.
38. Foster, M., et al., *Nuclear magnetic resonance pulse sequence and discrimination of high- and low-fat tissues*. Magnetic Resonance Imaging, 1984. **2**(3): p. 187-192.
39. Lancaster, J.L., et al., *Measurement of abdominal fat with T1 - weighted MR images*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1991. **1**(3): p. 363-369.
40. Fowler, P., et al., *Validation of the in vivo measurement of adipose tissue by magnetic resonance imaging of lean and obese pigs*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1992. **56**(1): p. 7-13.
41. Ross, R., et al., *Adipose tissue volume measured by magnetic resonance imaging and computerized tomography in rats*. Journal of Applied Physiology, 1991. **70**(5): p. 2164-2172.
42. Kullberg, J., et al., *Whole-body adipose tissue analysis: comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry*. The British Journal of Radiology, 2014. **82**(974).
43. Abate, N., et al., *Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers*. Journal of Lipid Research, 1994. **35**(8): p. 1490-1496.
44. Gastaldelli, A., et al., *Visceral fat and beta cell function in non-diabetic humans*. Diabetologia, 2005. **48**(10): p. 2090-2096.
45. Machann, J., et al., *Follow-up whole-body assessment of adipose tissue compartments during a lifestyle intervention in a large cohort at increased risk for type 2 diabetes*. Radiology, 2010. **257**(2): p. 353-363.

46. Ross, R., et al., *Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables*. Journal of Applied Physiology, 1992. **72**(2): p. 787-795.
47. Shen, W., et al., *Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image*. Journal of Applied Physiology, 2004. **97**(6): p. 2333-2338.
48. Schaudinn, A., et al., *Predictive accuracy of single- and multi-slice MRI for the estimation of total visceral adipose tissue in overweight to severely obese patients*. NMR Biomed, 2015. **28**(5): p. 583-590.
49. Irlbeck, T., et al., *Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study*. Int J Obes (Lond), 2010. **34**(4): p. 781-787.
50. Kovanlikaya, A., et al., *Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging*. Pediatr Radiol, 2005. **35**(6): p. 601-607.
51. Wu, C.H., et al., *Quantification of hepatic steatosis: A comparison of the accuracy among multiple magnetic resonance techniques*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2014. **29**(4): p. 807-813.
52. Cassidy, F.H., et al., *Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis*. Radiographics, 2009. **29**(1): p. 231-260.
53. Peng, X.G., et al., *Quantification of liver fat in mice: comparing dual-echo Dixon imaging, chemical shift imaging, and 1H-MR spectroscopy*. J Lipid Res, 2011. **52**(10): p. 1847-1855.
54. McPherson, S., et al., *Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered*. J Hepatol, 2009. **51**(2): p. 389-397.
55. Raptis, D.A., et al., *MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis?* Gut, 2012. **61**(1): p. 117-127.
56. Forbes, S.C., et al., *Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Assessment of Lower Extremity Skeletal Muscles in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy: A Multicenter Cross Sectional Study*. PloS one, 2014. **9**(9): p. e106435.
57. Wren, T.A., et al., *Three-point technique of fat quantification of muscle tissue as a marker of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: preliminary study*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(1): p. W8-W12.
58. Reeder, S.B., et al., *Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy*. J Magn Reson Imaging, 2011. **34**(4): p. 729-749.
59. Ma, J., *Dixon techniques for water and fat imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2008. **28**(3): p. 543-558.
60. Yokoo, T., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T*. Radiology, 2009. **251**(1): p. 67-76.

61. Kullberg, J., et al., *Adipose tissue distribution in children: automated quantification using water and fat MRI*. J Magn Reson Imaging, 2010. **32**(1): p. 204-210.
62. Sadananthan, S.A., et al., *Automated segmentation of visceral and subcutaneous (deep and superficial) adipose tissues in normal and overweight men*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2015. **41**(4): p. 924-934.
63. Wald, D., et al., *Automatic quantification of subcutaneous and visceral adipose tissue from whole-body magnetic resonance images suitable for large cohort studies*. J Magn Reson Imaging, 2012. **36**(6): p. 1421-1434.
64. Gifford, A., et al., *Canine body composition quantification using 3 tesla fat–water MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2014. **39**(2): p. 485-491.
65. Kim, H., et al., *Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point dixon and three-point IDEAL*. Magn Reson Med, 2008. **59**(3): p. 521-527.
66. Satkunasingham, J., et al., *Liver fat quantification: Comparison of dual-echo and triple-echo chemical shift MRI to MR spectroscopy*. European journal of radiology, 2015. **84**(8): p. 1452-1458.
67. Yokoo, T., et al., *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Diagnostic and Fat-Grading Accuracy of Low-Flip-Angle Multiecho Gradient-Recalled-Echo MR Imaging at 1.5 T*. Radiology, 2009. **251**(1): p. 67-76.
68. Yilmaz, Y., et al., *Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2014. **49**(5): p. 611-616.
69. Parente, D.B., et al., *Is MR Spectroscopy Really the Best MR-Based Method for the Evaluation of Fatty Liver in Diabetic Patients in Clinical Practice?* PloS one, 2014. **9**(11): p. e112574.
70. Boesch, C., et al. *Validation of intra-myocellular lipid (IMCL) levels determined by 1 H-MRS, using morphometry and chemical analysis in human biopsy samples*. in *ISMRM Annual Meeting*. 1998.
71. Lingvay, I., et al., *Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(10): p. 4070-4076.
72. Guiu, B., et al., *Quantification of Liver Fat Content: Comparison of Triple-Echo Chemical Shift Gradient-Echo Imaging and in Vivo Proton MR Spectroscopy I*. Radiology, 2009. **250**(1): p. 95-102.
73. Thomsen, C., et al., *Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy*. Magnetic Resonance Imaging, 1994. **12**(3): p. 487-495.
74. Foster, K., et al., *The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver*. The British Journal of Radiology, 1980. **53**(629): p. 440-442.
75. Joseph, A., et al., *Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease*. Clinical Radiology, 1991. **43**(1): p. 26-31.

76. Ishizaka, K., et al., *Comparison of 1H MR spectroscopy, 3-point DIXON, and multi-echo gradient echo for measuring hepatic fat fraction*. Magn Reson Med Sci, 2011. **10**(1): p. 41-48.
77. Hussain, H.K., et al., *Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display-early experience*. Radiology, 2005. **237**(3): p. 1048-1055.
78. Longo, R., et al., *Fatty infiltration of the liver. Quantification by 1H localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography*. Invest Radiol, 1993. **28**(4): p. 297-302.
79. Longo, R., et al., *Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1995. **5**(3): p. 281-285.
80. Szczepaniak, L.S., et al., *Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 1999. **276**(5): p. E977-E989.
81. Capitan, V., et al., *Macroscopic heterogeneity of liver fat: an MR-based study in type-2 diabetic patients*. Eur Radiol, 2012. **22**(10): p. 2161-2168.
82. Brown, R.E., et al., *Associations between visceral fat and liver fat with insulin sensitivity and metabolic risk in obese adolescents*. Biochem Cell Biol, 2014. **93**(5): p. 466-471.
83. Bashir, M.R., et al., *Quantification of hepatic steatosis with a multistep adaptive fitting MRI approach: prospective validation against MR spectroscopy*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **204**(2): p. 297-306.
84. Marsman, H.A., et al., *Noninvasive quantification of hepatic steatosis in rats using 3.0 T 1H-magnetic resonance spectroscopy*. J Magn Reson Imaging, 2010. **32**(1): p. 148-154.
85. Roldan-Valadez, E., et al., *Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Hepatol, 2008. **7**(3): p. 212-220.
86. Roldan-Valadez, E., et al., *In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry*. J Hepatol, 2010. **53**(4): p. 732-737.
87. Mehta, S.R., et al., *Non-invasive means of measuring hepatic fat content*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(22): p. 3476-3483.
88. Heiken, J.P., J. Lee, and W. Dixon, *Fatty infiltration of the liver: evaluation by proton spectroscopic imaging*. Radiology, 1985. **157**(3): p. 707-710.
89. Hu, H.H., et al., *Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(4): p. 841-847.

90. Shen, W., et al., *Comparison among T1-weighted magnetic resonance imaging, modified dixon method, and magnetic resonance spectroscopy in measuring bone marrow fat*. J Obes, 2013. **2013**(Article ID 298675): p. 6.
91. Fishbein, M.H., et al., *Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis*. Magn Reson Imaging, 1997. **15**(3): p. 287-293.
92. Guiu, B., et al., *Mapping of liver fat with triple-echo gradient echo imaging: validation against 3.0-T proton MR spectroscopy*. Eur Radiol, 2009. **19**(7): p. 1786-1793.
93. Livingstone, R.S., et al., *Initial clinical application of modified Dixon with flexible echo times: hepatic and pancreatic fat assessments in comparison with (1)H MRS*. Magma, 2014. **27**(5): p. 397-405.
94. Irwan, R., M.A. Edens, and P.E. Sijens, *Assessment of the variations in fat content in normal liver using a fast MR imaging method in comparison with results obtained by spectroscopic imaging*. Eur Radiol, 2008. **18**(4): p. 806-813.
95. Kuhn, J.P., et al., *Noninvasive quantification of hepatic fat content using three-echo dixon magnetic resonance imaging with correction for T2* relaxation effects*. Invest Radiol, 2011. **46**(12): p. 783-789.
96. Hu, H.H., et al., *Comparison of Fat–Water MRI and Single - voxel MRS in the Assessment of Hepatic and Pancreatic Fat Fractions in Humans*. Obesity, 2010. **18**(4): p. 841-847.
97. Livingstone, R.S., et al., *Initial clinical application of modified Dixon with flexible echo times: hepatic and pancreatic fat assessments in comparison with 1H MRS*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2014. **27**(5): p. 397-405.
98. Nghiem, D.D., P.R. Olson, and D. Ormond, *The “fatty pancreas allograft”: anatomopathologic findings and clinical experience*. Transplantation proceedings, 2004. **36**(4): p. 1045-1047.
99. Pinnick, K.E., et al., *Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition*. Obesity, 2008. **16**(3): p. 522-530.
100. Schwenzer, N.F., et al., *Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques*. Invest Radiol, 2008. **43**(5): p. 330-337.
101. Ræder, H., et al., *Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase*. Diabetes, 2007. **56**(2): p. 444-449.
102. Fischer, M.A., et al., *Dixon-based MRI for assessment of muscle-fat content in phantoms, healthy volunteers and patients with achillodynia: comparison to visual assessment of calf muscle quality*. European Radiology, 2014. **24**(6): p. 1366-1375.
103. Schick, F., et al., *Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue*. Magnetic Resonance in Medicine, 1993. **29**(2): p. 158-167.

104. Boesch, C., et al., *In vivo determination of intra - myocellular lipids in human muscle by means of localized 1H - MR - spectroscopy*. Magnetic Resonance in Medicine, 1997. **37**(4): p. 484-493.
105. Torriani, M., *Measuring muscle lipids with 1H-MR spectroscopy*. Skeletal Radiology, 2007. **36**(7): p. 607-608.
106. Chu, K., et al., *Bulk magnetic susceptibility shifts in NMR studies of compartmentalized samples: use of paramagnetic reagents*. Magnetic Resonance in Medicine, 1990. **13**(2): p. 239-262.
107. Khuu, A., et al., *Orientation of lipid strands in the extracellular compartment of muscle: effect on quantitation of intramyocellular lipids*. Magn Reson Med, 2009. **61**(1): p. 16-21.
108. Bonekamp, S., et al., *Quantitative comparison and evaluation of software packages for assessment of abdominal adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging*. International Journal of Obesity, 2008. **32**(1): p. 100-111.
109. Irving, B.A., et al., *NIH ImageJ and Slice - O - Matic Computed Tomography Imaging Software to Quantify Soft Tissue*. Obesity, 2007. **15**(2): p. 370-376.
110. Schuirmann, D.J., *A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability*. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1987. **15**(6): p. 657-680.
111. Walker, E. and A.S. Nowacki, *Understanding equivalence and noninferiority testing*. Journal of General Internal Medicine, 2011. **26**(2): p. 192-196.
112. Naressi, A., et al., *Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals*. Computers in Biology and Medicine, 2001. **31**: p. 269-286.
113. Stefan, D., et al., *Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package*. Measurement Science and Technology, 2009. **20**(10): p. 104035.
114. Vanhamme, L., A. van den Boogaart, and S. Van Huffel, *Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge*. Journal of Magnetic Resonance, 1997. **129**(1): p. 35-43.
115. KlinischeKooperationsgruppeDiabetes, *Studienprotokoll PPS-Diab*. 2011: Diabeteszentrum Medizinische Klinik - Innenstadt, Ludwig-Maximilians Universität München, Helmholtz Zentrum München.
116. Couinaud, C., *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*. 1957: Masson & Cie.
117. Qayyum, A., *MR Spectroscopy of the Liver: Principles and Clinical Applications 1*. Radiographics, 2009. **29**(6): p. 1653-1664.
118. Silver, H.J., et al., *Comparison of gross body fat - water magnetic resonance imaging at 3 Tesla to dual - energy X - ray absorptiometry in obese women*. Obesity, 2013. **21**(4): p. 765-774.

119. Schlett, C.L. and U. Hoffmann, *[Identification and quantification of fat compartments with CT and MRI and their importance]*. Radiologe, 2011. **51**(5): p. 372-378.
120. Würslin, C., et al., *Topography mapping of whole body adipose tissue using a fully automated and standardized procedure*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2010. **31**(2): p. 430-439.
121. Wald, D., et al., *Automatic quantification of subcutaneous and visceral adipose tissue from whole - body magnetic resonance images suitable for large cohort studies*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2012. **36**(6): p. 1421-1434.
122. Greenfield, J.R., et al., *Regional Intra - Subject Variability in Abdominal Adiposity Limits Usefulness of Computed Tomography*. Obesity Research, 2002. **10**(4): p. 260-265.
123. Schwenzer, N.F., et al., *Quantitative analysis of adipose tissue in single transverse slices for estimation of volumes of relevant fat tissue compartments: a study in a large cohort of subjects at risk for type 2 diabetes by MRI with comparison to anthropometric data*. Investigative Radiology, 2010. **45**(12): p. 788-794.
124. Browning, L.M., et al., *Validity of a new abdominal bioelectrical impedance device to measure abdominal and visceral fat: comparison with MRI*. Obesity, 2010. **18**(12): p. 2385-2391.
125. Thomas, E.L. and J.D. Bell, *Influence of undersampling on magnetic resonance imaging measurements of intra-abdominal adipose tissue*. International Journal of Obesity, 2003. **27**(2): p. 211-218.
126. Arif, H., et al., *Comparison of methods for assessing abdominal adipose tissue from magnetic resonance images*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(9): p. 2240-2244.
127. Ahmad, M., et al., *A method for automatic identification of water and fat images from a symmetrically sampled dual-echo Dixon technique*. Magnetic Resonance Imaging, 2010. **28**(3): p. 427-433.
128. Demerath, E.W., et al., *Validity of a new automated software program for visceral adipose tissue estimation*. International Journal of Obesity, 2007. **31**(2): p. 285-291.
129. Ludwig, U.A., et al., *Whole - body MRI - based fat quantification: A comparison to air displacement plethysmography*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2014. **40**(6): p. 1437-1444.
130. Kullberg, J., et al., *Automated assessment of whole - body adipose tissue depots from continuously moving bed MRI: A feasibility study*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2009. **30**(1): p. 185-193.
131. Le - Petross, H., et al., *Fast three - dimensional dual echo dixon technique improves fat suppression in breast MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2010. **31**(4): p. 889-894.
132. Eggers, H. and P. Börnert, *Chemical shift encoding - based water-fat separation methods*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2014. **40**(2): p. 251-268.

133. Kullberg, J., et al., *Automated and reproducible segmentation of visceral and subcutaneous adipose tissue from abdominal MRI*. International Journal of Obesity, 2007. **31**(12): p. 1806-1817.
134. Peng, Q., et al., *Automated method for accurate abdominal fat quantification on water - saturated magnetic resonance images*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **26**(3): p. 738-746.
135. Hamilton, G., et al., *Effect of PRESS and STEAM sequences on magnetic resonance spectroscopic liver fat quantification*. J Magn Reson Imaging, 2009. **30**(1): p. 145-152.
136. Boesch, C. and R. Kreis, *Observation of Intramyocellular Lipids by ¹H - Magnetic Resonance Spectroscopy*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2000. **904**(1): p. 25-31.
137. Boesch, C., et al., *Role of proton MR for the study of muscle lipid metabolism*. NMR Biomed, 2006. **19**(7): p. 968-988.
138. Bredella, M.A., et al., *Comparison of 3.0 T proton magnetic resonance spectroscopy short and long echo-time measures of intramyocellular lipids in obese and normal-weight women*. J Magn Reson Imaging, 2010. **32**(2): p. 388-393.
139. Torriani, M., et al., *Intramyocellular lipid quantification: comparison between 3.0-and 1.5-T ¹H-MRS*. Magnetic Resonance Imaging, 2007. **25**(7): p. 1105-1111.
140. Noble, J., et al., *In vitro and in vivo comparison of two-, three-and four-point Dixon techniques for clinical intramuscular fat quantification at 3 T*. The British Journal of Radiology, 2014. **87**(1036): p. 20130761.
141. Artz, N.S., et al., *Reproducibility of MR-based liver fat quantification across field strength: Same-day comparison between 1.5T and 3T in obese subjects*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(3): p. 811-817.
142. Li, J., et al., *Noninvasive quantification of pancreatic fat in healthy male population using chemical shift magnetic resonance imaging: effect of aging on pancreatic fat content*. Pancreas, 2011. **40**(2): p. 295-299.
143. Bley, T.A., et al., *Fat and water magnetic resonance imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2010. **31**(1): p. 4-18.
144. Boesch, C., *Musculoskeletal spectroscopy*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **25**(2): p. 321-338.
145. Szczepaniak, L.S., et al., *Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **288**(2): p. E462-468.
146. Browning, J.D., *Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study*. Hepatology, 2006. **44**(2): p. 466-471.

147. Korenblat, K.M., et al., *Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects*. *Gastroenterology*, 2008. **134**(5): p. 1369-1375.
148. Springer, F., et al., *Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy*. *World Journal of Gastroenterology*, 2010. **16**(13): p. 1560-1566.

7 Abkürzungsverzeichnis

AMARES	Advanced MAgnetic RESonance
BMI	Body-Mass-Index
BW	BandWidth
CHESS	CHEmical Shift Selective
CI	Konfidenzintervall (Confidence Intervall)
cm	CentiMeter
CT	ComputerTomographie/ ComputerTomograph
d.h.	das heißt
DXA	Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-energy X-ray Absorptiometry)
EMCL	Extramyozelluläres Fett (ExtraMyoCeLlular fat)
F	Fett/-anteil/-signal
HASTE	Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo
¹ H-MRS	Protonen-MagnetResonanzSpektroskopie
Hz	Hertz
IMCL	Intramyozelluläres Fett (IntraMyoCeLlular fat)
INP	IN-Phase
kg	Kilogramm
M	Muskel
m	Meter
mm	MilliMeter
mDixon (auch: mD)	modifizierte Dixon
MR	MagnetResonanz
MRT	MagnetResonanzTomographie/ MagnetResonanzTomograph
ms	MilliSekunden
NP	Number of readout Points
NSA	Number of Signals Averaged
OPP	OPposed-Phase
p	p-Wert
ppm	Points Per Million

PPS-Diab	Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Schwangerschafts- und Typ 2-Diabetes
PRESS	Point REsolved SpectroScopy
R	Korrelationskoeffizient
ROI	Region Of Interest
SFF	Signal Fat Fraction
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
STEAM	STimulated Echo Acquisition Mode
T	Tesla
T1	longitudinale Relaxationszeit
T1w	T1-gewichtet
T2	transversale Relaxationszeit
T2w	T2-gewichtet
T2*	„T2-Stern“ – transversale Relaxationszeit bei Gradientenecho-Sequenzen
TE	Echozeit (Echo Time)
TOST	Two One-Sided Tests
TR	Repetitionszeit (Repetition Time)
TSE	Turbo-Spin-Echo
W	Wasser/ -signal
Z.n.	Zustand nach

8 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Vergleich der Ergebnisse der Ganzkörperfettquantifizierung mittels T1w- und mDixon-Sequenz
- Tabelle 2: Ergebnisse der Untersuchung der Intrascanner-Reproduzierbarkeit der T1w- und mDixon-Sequenzen
- Tabelle 3: 25% Perzentile, Median, 75% Perzentile und p-Werte eines Wilcoxon-Tests für signifikante Unterschiede zwischen den Bildqualitäten der T1w- und mDixon-Sequenz; Abdomen_SF = subkutanes abdominelles Fett, Abdomen_IF = intraabdominelles Fett
- Tabelle 4: Korrelationen zwischen bekannten Fettwerten („Phantom“) und mDixon-Sequenzen. D1 = Durchgang 1, D2 = Durchgang 2
- Tabelle 5: Korrelationen zwischen mDixon-Sequenzen und ^1H -MRS. D1 = Durchgang 1, D2 = Durchgang 2
- Tabelle 6: Ergebnisse der Untersuchung der Intrascanner-Reproduzierbarkeit der mDixon und ^1H -MRS Sequenzen
- Tabelle 7: Korrelation zwischen Durchgang 1 (D1) und Durchgang 2 (D2) der ^1H -MRS
- Tabelle 8: Korrelation zwischen Durchgang 1 (D1) und Durchgang 2 (D2) der mDixon

9 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Ganzkörper-MRT in T1w-Sequenz (links) und mDixon-Sequenz (rechts)
- Abbildung 2: Versuchsaufbau der Phantomstudie mit Phantomen unterschiedlicher Fettgehalte (oben links 0%, oben rechts 30%, unten links 1,5%, unten rechts 3,5%)
- Abbildung 3: Fat Fraction Map der Phantome (oben links 0%, oben rechts 30%, unten links 1,5%, unten rechts 3,5% Fett)
- Abbildung 4: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS der Leber mittels *jMRUI* mit 0% Fett im Bereich der ROIs
- Abbildung 5: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS der Leber mittels *jMRUI* mit 28,3% Fett im Bereich der ROIs
- Abbildung 6: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des Pankreas mittels *jMRUI* mit etwa 2% Fett im Bereich der ROIs
- Abbildung 7: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des M. soleus mittels *jMRUI* mit etwa 1% Fettgehalt im Bereich der ROIs
- Abbildung 8: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des M. soleus mittels *jMRUI* mit etwa 10% Fettgehalt im Bereich der ROIs
- Abbildung 9: Spektrum einer typischen wasserunterdrückten PRESS CHESS des M. soleus mit der Aufspaltung des Fettpeaks in EMCL und IMCL
- Abbildung 10: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des M. tibialis anterior mittels *jMRUI* mit etwa 3% Fettgehalt im Bereich der ROIs
- Abbildung 11: Fat Fraction Map und Auswertung einer ^1H -MRS des M. tibialis anterior mittels *jMRUI* mit etwa 10% Fettgehalt im Bereich der ROIs
- Abbildung 12: Spektrum einer typischen wasserunterdrückten PRESS CHESS des M. tibialis anterior mit der Aufspaltung des Fettpeaks in EMCL und IMCL

10 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Korrelation zwischen den gemessenen Volumina aller Kompartimente mit T1w- und mDixon-Sequenz

Diagramm 2: Korrelationen zwischen bekannten Fettwerten („Phantom“), ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen

Diagramm 3: Korrelation zwischen Leberfettanteilen gemessen mit ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen

Diagramm 4: Korrelation zwischen Pankreasfettanteilen gemessen mit ^1H -MRS und mDixon-Sequenzen

11 Danksagung

Diese Arbeit wurde von 2011 bis 2015 am Institut für klinische Radiologie der Universität München, Klinikum Innenstadt angefertigt.

Herrn Professor Dr. Tobias Saam danke ich für die Überlassung dieses spannenden Themas, sowie für die Unterstützung während der Durchführung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Nora Sommer und Dr. Holger Hetterich für die herausragende Betreuung der Arbeit. Die hervorragende Einarbeitung und Unterstützung während der Konzeption und Durchführung der verschiedenen Studien, sowie das kontinuierliche Feedback bei der Auswertung, haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Auch möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei den medizinisch-technischen-Radiologieassistenten des MRTs der Medizinischen Klinik und bei Barbara Behrends für die Akquisition der MRT-Sequenzen und die Betreuung der Probanden bedanken.

Ein herzlicher Dank gilt auch dem Team der PPS-Diab-Studie der Klinischen Kooperationsgruppe Typ-2-Diabetes, insbesondere PD Dr. Andreas Lechner, Dr. Uta Ferrari und Marina Fugmann, sowie den Probandinnen der PPS-Diab-Studie und den Probanden, die sich für die Vergleichsstudie zur Verfügung gestellt haben und lange Scanzeiten über sich ergehen lassen mussten.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mein abwechslungsreiches Studium immer bedingungslos unterstützt hat. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Vater, der durch stetiges Feedback und Korrekturlesen einen wichtigen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hat.

12 Eidesstattliche Versicherung

Lütke-Daldrup, Charlotte

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

MRT-basierte Quantifizierung von Fettkompartimenten und Fettkonzentrationen in Leber, Pankreas und Muskeln mittels modifizierter Dixon-Sequenz

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 10.08.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin